

Intraventrikuläre Hirnblutungen bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000 Gramm:

Ein Vergleich von Präventionsmaßnahmen und Risikofaktoren in zwei Perinatalzentren

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.
an der medizinischen Fakultät der Universität Leipzig

eingereicht von: Clara Christin Cipowicz

Geburtsdatum/Geburtsort 27.11.1990/ Erfurt

angefertigt an: Universität Leipzig
Universitätsklinik für Kinder und Jugendmedizin Leipzig
Selbständige Abteilung für Neonatologie

Betreuer: Prof. Dr. med. Ulrich H. Thome

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 18.12.2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VII
1 Einleitung	8
1.1 Die intraventrikuläre Hirnblutung.....	8
1.1.1 Pathogenese	9
1.1.2 Risikofaktoren.....	10
1.1.3 Klinische Symptome.....	12
1.1.4 Therapie IVH	12
1.1.5 Folgen einer IVH	13
1.1.6 Prävention	14
1.2 Studie zur prospektiven Überwachung von IVH-Risikofaktoren	19
1.3 Leipziger Behandlungsstandard.....	25
1.3.1 2008 gültiger Behandlungsstandard.....	25
1.3.2 Veränderungen des Behandlungsstandards bis 2014.....	26
1.4 Aufgabenstellung	27
2 Patienten und Methoden.....	29
2.1 Datenerhebung	29
2.1.1 Datenerhebung des Perinatalzentrums Leipzig.....	29
2.1.2 Datenerhebung des Perinatalzentrums Ulm.....	32
2.2 Gruppenbildung	33
2.3 Statistische Analyse	33
3 Ergebnisse	36
3.1 Basiskenngrößen	36
3.2 Kindliche Ausgangssituation	37
3.3 Vergleich der Einhaltung von Behandlungsstandards	39
3.3.1 Vergleich der Umsetzung von Behandlungsstandards	39
3.3.2 Einhaltung Ulmer Maßnahmenkatalog.....	45
3.5 IVH-Inzidenz im Vergleich	50
3.6 Risikofaktoren für IVH	52
4 Diskussion.....	56
4.1 Einordnung der Ergebnisse und Schlussfolgerungen	56
4.1.1 Umsetzung von Behandlungsstandards	56
4.1.2 IVH-Inzidenz im Vergleich	59
4.1.3 Inzidenz der IVH-Risikofaktoren	60
4.2 Unterschiede im klinischen Standardprozedere.....	63
4.3 Limitationen der Arbeit.....	64
4.4 Ausblick	65

5	Zusammenfassung.....	68
	Anhang.....	71
	Literatur.....	71
	Selbstständigkeitserklärung.....	80
	Lebenslauf.....	81
	Danksagung.....	82

Abkürzungsverzeichnis

aFVII	Aktivierter Gerinnungsfaktor VII
AIS	Amnioninfektionssyndrom
ANS	Atemnotsyndrom
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRP	C-reaktives Protein
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DRIFT	Drainage, Irrigation, Fibrinolytic Therapy
ELBW	Extremely low birth weight (Geburtsgewicht <1000g)
FFP	Fresh Frozen Plasma
HFOV	Hochfrequenz-Oszillations-Beatmung
HI	Hämorrhagische Infarzierung
IL 6	Interleukin 6
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
KI	Konfidenzintervall
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MW	Mittelwert
NAC	N-Acetylcystein
NELPHY	Neuroendoscopic lavage for posthemorrhagic hydrocephalus
OR	Odds Ratio
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
Perz.	Perzentile
PROM	Premature Rupture of Membranes (vorzeitiger Blasensprung)
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGA	Small for gestational age (Geburtsgewicht <10. Perzentile)
SSW	Schwangerschaftswoche
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VLBW	Very low birth weight (Geburtsgewicht <1500g)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der IVH nach Papile	12
Tabelle 2: Verteilung metrischer Basiskenngrößen.....	36
Tabelle 3: Verteilung kategorialer Basiskenngrößen	37
Tabelle 4: Verteilung kategorialer Variablen der kindlichen Ausgangssituation.....	38
Tabelle 5: Apgar nach 1, 5 und 10 Minuten	38
Tabelle 6: Absolute Anzahl und prozentuale Verteilung der IVH-Inzidenz	50
Tabelle 7: Auftreten einzelner IVH-Risikofaktoren in Leipzig, Ulm I und Ulm II	52
Tabelle 8: Ergebnisse der univariaten Testung der Risikofaktoren für IVH.....	53
Tabelle 9: Ergebnisse der multivariaten Testung der Risikofaktoren für IVH.....	54

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung einer IVH	9
Abbildung 2: Schematische Darstellung des periventrikulären Venenverlaufs	10
Abbildung 3: Ulmer Behandlungsstandard 1	20
Abbildung 4: Ulmer Behandlungsstandard 2	21
Abbildung 5: Ulmer Behandlungsstandard 3	22
Abbildung 6: Ulmer Maßnahmenkatalog	23
Abbildung 7: Pflegestandard im Ulmer Maßnahmenkatalog	24
Abbildung 8: Gestationsalter	36
Abbildung 9: Hydramnion	37
Abbildung 10: Amnioninfektionssyndrom und vorzeitiger Blasensprung	38
Abbildung 11: Apgar nach 5 Minuten	39
Abbildung 12: Beatmung im Kreißsaal	40
Abbildung 13: Intubation, Extubation und Reintubation	40
Abbildung 14: HFO	41
Abbildung 15: BPD	41
Abbildung 16: Infektion	42
Abbildung 17: Volumen Bluttransfusionen in ml in Leipzig II und Ulm II	42
Abbildung 18: PDA mit Therapie	43
Abbildung 19: Katecholamintherapie	43
Abbildung 20: kumulative Volumengabe in ml in Leipzig II und Ulm II	44
Abbildung 21: Sedierung	44
Abbildung 22: Mortalität	45
Abbildung 23: Lungenreife	45
Abbildung 24: Geburtsmodus	46
Abbildung 25: postnatale Körpertemperatur	46
Abbildung 26: postnatale Hypokapnie	47
Abbildung 27: Surfactantgabe	47
Abbildung 28: Hypotension	48
Abbildung 29: Volumengabe in den ersten 30 Lebensminuten	48
Abbildung 30: Inzidenz der Verwendung von Bikarbonat	49
Abbildung 31: Anzahl der Blähmanöver	49
Abbildung 32: IVH-Inzidenz	50
Abbildung 33: IVH-Inzidenz nach Schweregraden	50
Abbildung 34: Überleben ohne schwere IVH	51
Abbildung 35: IVH-Inzidenz nach Einführung des Maßnahmenkatalogs	51

1 Einleitung

Die Überlebenschancen sehr unreifer Frühgeborener haben sich in den letzten Jahrzehnten stetig verbessert. Daher gewinnt die Morbidität für diese spezielle Patientengruppe zunehmend an Bedeutung [2]. Die Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) stellt bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g (VLBW) eine häufige Komplikation dar, die schwere lebenslange Auswirkungen haben kann. Die Inzidenz von leichten und schweren Hirnblutungen ist dabei in den letzten zwei Jahrzehnten unverändert geblieben [8, 45, 58, 12, 77]. Rund 20% der VLBW Frühgeborenen und 33% der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000g (ELBW) entwickeln eine IVH [12, 91, 125, 77, 42, 1]. Die in Sachsen veröffentlichte Perinatal- und Neonatalerhebung zeigte, dass sowohl 1998 als auch 2006 der Anteil der schweren Hirnblutungen (Grad III und IV) bei 6,1% der vor der 32. Schwangerschaftswoche (SSW) in Sachsen geborenen Kinder lag. Während für viele andere Morbiditäten, welche charakteristisch bei Frühgeborenen auftreten, eine deutliche Regredienz verzeichnet werden konnte, gab es bei den Hirnblutungsraten kaum Veränderungen während des Beobachtungszeitraums [126].

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, für das Perinatalzentrum des Universitätsklinikums Leipzig Verbesserungsmöglichkeiten in den spezifischen Behandlungsmaßnahmen zur Vermeidung einer Hirnblutung aufzudecken und Risikofaktoren für das Auftreten einer IVH zu identifizieren. Hierbei wurden extrem leichte Neugeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1000g betrachtet, da diese das höchste IVH-Risiko aufweisen und damit für diese Kohorte die größte IVH-Inzidenz erwartet wurde [92, 8].

1.1 Die intraventrikuläre Hirnblutung

Die intraventrikuläre Hirnblutung stellt bei Frühgeborenen eine gefürchtete Komplikation in der Neonatalperiode dar. Auf Grund der noch unreifen zerebralen Gefäßstrukturen und der nicht vollständig adäquat funktionierenden zerebralen Autoregulation sind Neugeborene, welche vor der 32. SSW geboren werden, besonders gefährdet. Kommt es zu einer massiven Blutung in der germinalen Matrix, kann diese neben den akuten destruktiven Folgen des umgebenden Hirngewebes, auch Auswirkungen auf die weitere Entwicklung der noch unreifen zerebralen Strukturen des betroffenen Frühgeborenen haben [128]. Hierbei kann besonders die weitere neuropsychologische und motorische Entwicklung durch eine IVH beeinträchtigt werden [74].

1.1.1 Pathogenese

Innerhalb der komplexen und multifaktoriellen Ursachen für das Auftreten einer IVH wird ein niedriges Gestationsalter und die damit verbundene Unreife der zerebralen Gefäße als wesentlicher Pathogenesefaktor angesehen. Ballabh et al. [9] konnten nachweisen, dass die Anzahl und der Querschnitt der zerebralen Gefäße mit zunehmendem Gestationsalter im 2. und 3. Trimenon zunimmt und daher bei Frühgeburtlichkeit noch unterentwickelt ist. Fluktuationen des zerebralen Blutflusses können in dem noch unreifen Gefäßbett zu einer Ruptur und damit zu einer Blutung führen [57, 8].

Die große Mehrheit der Hirnblutungen hat ihren Ursprung in der germinalen Matrix [8]. Hierbei handelt es sich um eine subependymal gelegenen Keimschicht (s. Abb. 1). Durch die hohe metabolische Aktivität der von der germinalen Matrix vaskularisierten subventrikulären Hirnregion, in der die Proliferation der neuronalen und glialen Vorläuferzellen stattfindet, besteht ein erhöhter Sauerstoffbedarf [8]. Daher ist im Vergleich zu anderen Hirnregionen hier die Konzentration der Signalmoleküle Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und Angiopoetin 2 erhöht, welche die Vaskulo- und Angiogenese stimulieren [10, 20].

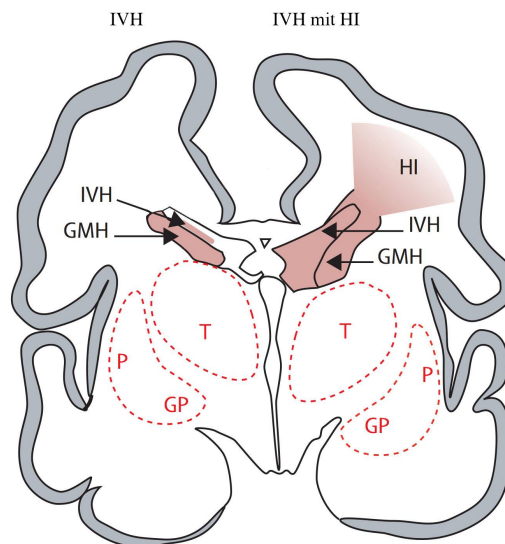


Abbildung 1: Schematische Darstellung einer IVH (modifiziert nach Volpe [128]); Hämorrhagie der germinalen Matrix (GMH), hämorrhagischer Infarzierung (HI) Thalamus (T), Putamen (P), Globus Pallidus (GP)

Am häufigsten tritt eine IVH in den ersten 72 Lebensstunden auf und mit Abschluss der ersten Lebenswoche haben 90% der Hirnblutungen ihr volles Ausmaß erreicht [77]. Dieser Zeitraum des erhöhten IVH Risikos ist unabhängig vom Gestationsalter, da die unreifen Blutgefäße innerhalb von wenigen Tagen nach der vorzeitigen Geburt reifen, bis das

Risiko einer Ruptur nahezu verschwunden ist. Die Ursache hierfür findet sich in der postnatal angestiegenen Sauerstoffkonzentration im Blut. Daraus resultiert eine niedrigere VEGF-Konzentration in der germinalen Matrix als präpartal. Diese drosselt die Angiogenese und trägt zu einer Stabilisierung der zerebralen Blutgefäße bei, sodass nach Ende des dritten Lebensstages kaum noch Hirnblutungen bei Frühgeborene auftreten [8].

Eine hämorrhagische Infarzierung kann in Folge einer IVH entstehen. Der Grund hierfür ist der Verlauf der Vena terminalis durch die germinale Matrix (s. Abb. 2). Führt eine massive Blutung zu einer Dilatation und Koagelbildung im Vorderhorn des Seitenventrikels, kann dies zu einer Kompression der Vena terminalis führen, was wiederum eine Abflussbehinderung aus den medullären Venen darstellt. Hält diese Situation der mangelnden venösen Drainage an, kann es zu einer hämorrhagischen Infarzierung des Hirnparenchyms kommen. Diese kann zu einer Unterbrechung der thalamocorticalen Bahnen und der Pyramidenbahn führen und die Entwicklung der Großhirnrinde schwer beeinträchtigen [127].

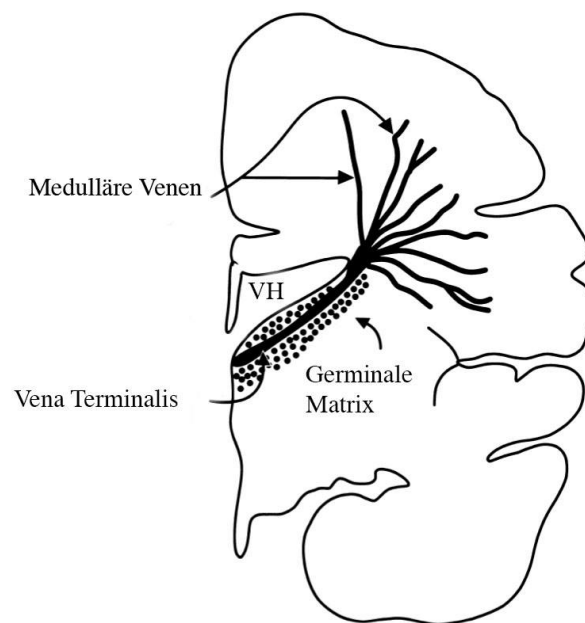


Abbildung 2: Schematische Darstellung des periventrikulären Venenverlaufs durch die germinale Matrix (modifiziert nach Volpe [127]; Vorderhorn (VH))

1.1.2 Risikofaktoren

Als ursächlich für das plötzliche Auftreten einer Hirnblutung in den ersten Lebenstagen wird ein Komplex perinatal geburtshilflicher und neonatologischer Risikofaktoren angesehen [125]. In mehreren Metaanalysen und multizentrischen Untersuchungen konnte be-

legt werden, dass ein niedriges Gestationsalter, männliches Geschlecht, eine nicht abgeschlossene präpartale Steroidprophylaxe, eine Fertilitätsbehandlung, ein Amnioninfektionssyndrom (AIS) der Mutter, eine vaginale Entbindung, ein postnataler Transfer des Frühgeborenen, ein niedriger Apgar, das Auftreten von Hypokapnie, Krampfanfällen, Infektion, Lungenblutung, Hypertension, Hypotension und Hypothermie Risikofaktoren für das Auftreten einer IVH darstellen [92, 44, 77, 7, 129, 43].

Ein persistierender Ductus arteriosus (PDA), Hyperkapnie, Atemnotsyndrom (ANS), Azidose und die schnelle Infusion von Bikarbonat tragen zur Fluktuation des zerebralen Blutflusses bei, was zu einer Blutungen in der germinalen Matrix führen kann [8, 77, 63, 3, 129].

Ein weiterer Risikofaktor für eine IVH stellt die Erhöhung des zentral venösen Drucks dar, welche unter anderem durch einen Pneumothorax und durch maschinelle Beatmung mit hohen Beatmungsdrücken ausgelöst werden kann [8, 30].

Obgleich Koagulopathien das Risiko und die Ausprägung beeinflussen können, scheinen sie keine Schlüsselrolle bei der Entwicklung einer IVH zu spielen [8]. Auch eine direkte kausale Assoziation zwischen einer Thrombozytopenie in den ersten Lebenstagen und dem Auftreten einer IVH scheint nicht vorzuliegen [18, 72].

Baserga et al. untersuchten an Kaninchen den Effekt von Dopamin auf den zerebralen Blutfluss. Sie zeigten, dass die Dopamingabe zu Schwankungen des zerebralen Blutflusses führen kann [11]. Eine Studie zur Dopamintherapie am ersten Lebenstag bei hypotensiven Frühgeborenen zeigte, dass bei einigen der untersuchten Kinder der zerebrale Blutfluss, während der Gabe von Dopamin abrupt bis zur 90. Perzentile anstieg [69]. Dies stellt einen Konflikt bei der Behandlung therapiebedürftiger Hypotension bei ELBW-Frühgeborenen dar. Hypotension ist ein beschriebener Risikofaktor für das Entstehen einer IVH [44, 133, 14]. Wird die Hypotension mit der Gabe von Dopamin therapiert, kann ein starker Anstieg des arteriellen Drucks zu Schwankungen des zerebralen Blutflusses führen, was wiederum selbst einen Risikofaktor für die Entstehung einer IVH darstellt [69, 66, 90]. Studien, die die IVH-Inzidenz nach Dopamin- und Dobutamintherapie verglichen, konnten keine signifikanten Unterschiede aufzeigen [39]. Inwieweit die Katecholamintherapie im Allgemeinen und die Verwendung von Dopamin oder Dobutamin im Speziellen einen Risikofaktor für das Entstehen einer IVH darstellt, ist aktuell noch nicht abschließend geklärt.

1.1.3 Klinische Symptome

Die Symptomatik einer IVH kann sehr unterschiedlich ausgeprägt sein. Unspezifische Allgemeinsymptome können Apnoe, Bradykardie, Störungen der Temperaturregulation und Krampfanfälle sein. Bei schwerer IVH kann es zu Dehiszenzen der Schädelnähte und zu einer gespannten Fontanelle kommen. Ebenfalls Anzeichen für eine schwere Hirnblutung ist ein akuter Abfall des Hämatokrits. Insgesamt haben aber 50% der Kinder mit Hirnblutungen keine bzw. nur unspezifische Symptome [54, 86, 103]. Aus diesem Grund spielt die apparative Diagnostik bei der Detektion einer IVH eine entscheidende Rolle. Hierbei ist die Schädelsonographie das Verfahren der Wahl, welche sich durch fehlende Invasivität und Strahlenbelastung auszeichnet [121, 57]. Die American Academy of Neurology empfiehlt eine Screeninguntersuchung aller Frühgeborenen, die vor der 30. SSW geboren wurden zwischen dem 7. und 14. Lebenstag. Weiterhin wird eine zusätzliche Untersuchung im Alter von 36 bis 40 postmenstrualen Wochen empfohlen, um zerebrale Pathologien wie PVL oder Ventrikulomegalie zu erkennen [82].

Klassifikation

Unter dem Begriff IVH werden Blutungen der germinalen Matrix ohne oder mit Einbruch in den Seitenventrikel und hämorrhagische Parenchyminfarzierungen zusammengefasst. Diese werden in der Klassifikation nach Papile die auf der Auswertung computertomografischer Aufnahmen beruhen in vier Schweregrade eingeteilt [94].

Tabelle 1: Klassifikation der IVH nach Papile

Schweregrad	pathologisches Korrelat
Grad I	subependymale Blutung
Grad II	Ventrikeleinbruchsblutung ohne Ventrikeldilatation
Grad III	Ventrikeleinbruchsblutung mit Ventrikeldilatation
Grad IV	Ventrikeleinbruchsblutung und Parenchymeinblutung

1.1.4 Therapie IVH

Der Verlauf einer einmal aufgetretenen Hirnblutung gilt allgemein als kaum beeinflussbar. Es ist jedoch von großer Bedeutung für die Zukunft der Frühgeborenen, wenn die Größe dieser auf einem niedrigen Schweregrad begrenzt bleibt und eine Ausdehnung der IVH vermieden werden kann. Eine Studie von Dani et al. ergab, dass bei Frühgeborenen, welche zwischen der 23 und 26. SSW geboren wurden, durch eine prophylaktische Gabe

von gefrorenem Frischplasma (FFP) das Risiko für eine IVH gesenkt werden konnte [36]. In Anlehnung an diese Studie wurde in Leipzig seit 2007 jedem Frühgeborenen bei der Entdeckung einer IVH FFP verabreicht. Basierend auf der erfolgreichen Therapie intrazerebraler Blutungen bei Erwachsenen mit aktiviertem Gerinnungsfaktor VII (aFVII) [75] und einer weiteren Studie mit prophylaktischer Gabe von aFVII an einigen Frühgeborenen, die bis auf einen geringen Anstieg thrombembolischer Ereignisse keine negativen Effekte dieser Behandlung gezeigt hatte [120], wurde in Leipzig seit 2009 bei der Entdeckung einer IVH, wenn die Eltern nach ausführlicher Aufklärung einverstanden waren, zusätzlich aFVII gegeben. Diese Methode befindet sich jedoch aktuell noch in einem experimentellen Stadium.

Nach stattgehabter schwerer IVH konzentrieren sich die intensivmedizinischen Anstrengungen darauf, toxische Abbauprodukte des Bluts zu entfernen und nach Möglichkeit einen dauerhaften Hydrozephalus und damit der Notwendigkeit der Implantation eines permanenten ventrikuloperitonealen Shunt zu verhindern. Bei posthämorrhagischer Ventrikeldilatation kann über eine externe Ventrikeldrainage der intrakranielle Druck kontrolliert und gesenkt werden. Das Verfahren DRIFT verbindet die posthämorrhagische Drainage des Bluts mit einer intraventrikulären Applikation von Fibrinolytika und einer Spülung des Ventrikelsystems [133]. Eine randomisierte Analyse konnte keine Verbesserung bei der Rate der Shuntimplantation aufzeigen. Weiterhin traten bei der mit DRIFT behandelten Gruppe gehäuft Nachblutungen auf, sodass die prospektive Studie vorzeitig beendet werden musste. Im Gegensatz dazu zeigte eine Untersuchung des entwicklungsneurologischen Outcomes nach zwei Jahren eine Verbesserung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Auch schweren neurologischen Einschränkungen traten seltener auf und die Mortalität konnten durch diese Therapie reduziert werden [137, 135, 136].

1.1.5 Folgen einer IVH

Nach einer schweren Hirnblutung entwickeln 50% der Kinder einen posthämorrhagischen Hydrozephalus. Eine Periventrikuläre Leukomalazie (PVL) tritt sehr selten auf, steht aber in direktem kausalen Zusammenhang mit einer stattgefundenen IVH [51, 127, 37]. Außerdem stellt eine schwere IVH eine mögliche Ursache für die Entwicklung der infantilen Zerebralparese dar, bei der es zu einer spastischen Diplegie kommen kann [2, 23].

Eine IVH kann zu schwerwiegenden Störungen der neurologischen Entwicklung des betroffenen Frühgeborenen führen, welche sich sowohl als motorische Unzulänglichkeiten,

als auch als kognitive Defizite manifestieren [128, 95; 77, 19]. Schwere neurologische Beeinträchtigung treten bei rund 35% der Frühgeborenen mit einer drittgradigen und bei 48% mit einer viertgradigen IVH auf [127, 136].

Eine Studie aus den USA, in der die kognitive Leistungsfähigkeit ehemaliger Frühgeborenen mit schweren Hirnblutungen im Alter von 12 Jahren und gleichaltrige ehemalige Frühgeborene ohne IVH verglichen wurde, zeigte, dass die Kinder nach schwerer IVH deutlich schlechtere Ergebnisse erzielten [74]. Eine vergleichbare australische Untersuchung ehemaliger ELBW-Frühgeborener im Alter von 8 Jahren zeigte ebenfalls, dass Kinder mit einer IVH vierten Grades deutliche kognitive Defizite im Vergleich zu Kindern, die keine oder eine niedriggradige IVH erlitten hatten, aufwiesen [110].

1.1.6 Prävention

Die engmaschige intensivmedizinische Kontrolle der beschriebenen Risikofaktoren und die dadurch erreichte Stabilisierung des zerebralen Blutflusses bildet die Grundlage zur Reduktion der IVH-Inzidenz [92, 77].

Bei der geburtsmedizinischen Betreuung einer Patientin mit drohender Frühgeburt stellt eine abgeschlossene präpartale Steroidprophylaxe eine der wichtigsten präventiven Maßnahmen für das Auftreten einer Hirnblutung dar. Liggins und Howie zeigten schon 1972, dass die präpartale Gabe von Glucocorticoiden bei einer Geburt vor der 34. SSW die fetale Lungenreifung fördert und somit die Inzidenz des ANS reduziert [68, 101]. Pränatal verabreichte Glucocorticoide senken den VEGF-Spiegel und drosseln dadurch die Angiogenese [10, 124]. In vielen multizentrischen Studien konnte gezeigt werden, dass die konsequente präpartale Steroidprophylaxe zu einer Reduktion der neonatalen Morbidität, insbesondere des postnatalen ANS, Mortalität und auch der IVH-Inzidenz bei Frühgeborenen, welche vor der abgeschlossenen 35. SSW geboren wurden, führt [15, 17, 25, 105, 138, 139, 7, 102, 101], ohne die Inzidenz von intrauterinen Infektionen oder der Purpuralsepsis zu erhöhen [79]. Daher wird eine präpartale Glucocorticoidtherapie für alle Frauen mit drohender Frühgeburt vor der abgeschlossenen 35. SSW uneingeschränkt empfohlen [79].

Es gilt als ideal, wenn die Geburt in einem Zeitfenster von 24 Stunden nach Abschluss der Lungenreifeinduktion bis 7 Tage nach diesem stattfindet. Da es in der Geburtsmedizin aber nicht in allen Fällen möglich ist, den genauen Geburtszeitraum vorauszusagen, stellt sich die Frage, wie nach 7 Tagen verfahren werden sollte [131]. In Tierexperimenten

konnte nachgewiesen werden, dass der positive Effekt einer Lungenreifeinduktion mit Glucocorticoiden und besonders die Stimulation der Surfactantproduktion nach 7 bis 10 Tagen zurückgeht [131]. Viele Studien konnten zeigen, dass eine zusätzliche Dosis Betamethason 7 Tage nach abgeschlossener Lungenreife die Inzidenz des ANS signifikant senken kann [122, 123]. Es wurden aber auch negative Effekte auf die unmittelbare postnatale respiratorische Adaptation von Frühgeborenen nach einer zusätzlichen Gabe Beta-methason direkt vor der Geburt beschrieben [96]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass nach wiederholter Glucocorticoidgabe geringere Konzentrationen von Sauerstoff zur postnatalen Beatmung und seltener eine Therapie auf Grund eines PDA nötig wurde [33]. Auf der anderen Seite zeigten Frühgeborene nach wiederholter Glucocorticoidtherapie in mehreren Untersuchungen ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht [78, 34, 33, 132, 52] und die IVH-Inzidenz blieb durch diese zusätzliche Gabe unbeeinflusst [122, 123, 22]. In mehreren Langzeituntersuchungen wurde kein Anhalt für signifikant positive oder negative Effekte der zusätzlichen Glucocorticoidtherapie nach abgeschlossener Lungenreifeinduktion gefunden. Insbesondere konnte kein negativer Einfluss auf die neuromotorische und kognitive Entwicklung der ehemaligen Frühgeborenen festgestellt werden und die Gewichtsentwicklung der Kinder unterschied sich langfristig nicht von jenen, deren Mütter pränatal nur einen Zyklus Glucocorticoide erhalten hatten [78, 34, 33]. Zusammenfassend ist zu sagen, dass es keine generelle Empfehlung in der Literatur zu einer zusätzlichen Steroidgabe nach Abschluss der Lungenreifeinduktion vor länger als 7 Tagen bei anhaltend drohender Frühgeburt gibt [101].

Eine prophylaktische postnatale Surfactantgabe konnte in mehreren Untersuchungen bei ELBW-Frühgeborenen die Inzidenz des Atemnotsyndroms senken [113, 112, 65], welches seinerseits einen bewiesenen Risikofaktor für IVH darstellt [8, 77, 63, 3, 129].

Ein weiterer Aspekt in der Prävention der IVH ist die Reduktion der Häufigkeit von Transfusionen in den ersten Lebenstagen der Frühgeborenen. Ein in älteren Studien vermuteter Zusammenhang zwischen Erythrozytentransfusionen und dem Auftreten einer IVH [5, 6, 40] konnte in neuere Untersuchungen nicht bestätigt werden. Nichtsdestotrotz gehen diese Studien aber weiterhin davon aus, dass Anstrengungen zur Reduktion der Häufigkeit von Transfusionen sich auch positiv auf die IVH-Inzidenz auswirken könnten [27, 26]. So senken das um 30 bis 60 Sekunden verzögerte Abnabeln bei gleichzeitig hochgehaltener Plazenta und das Ausstreichen der Nabelschnur für 15 Sekunden die Inzidenz der Frühgeborenen, die in den ersten Lebenstagen eine Transfusion benötigen und scheinen protektiv für das Entstehen einer IVH zu wirken [28, 55, 50, 81, 99].

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Neonatalzentren mit einer großen Fallzahl niedrigere IVH-Raten aufweisen [24, 80, 114]. Daher wird die Geburt eines Frühgeborenen in einem spezialisierten Zentrum und die daraus resultierende Vermeidung des postnatalen Transportes als präventiv für das Auftreten von IVH angesehen.

Auf einer neonatologischen Intensivstation können die veränderten Umweltbedingungen und insbesondere häufige ärztliche und pflegerische Interventionen extremen Stress bei Frühgeborenen erzeugen. Dies gilt z.B. für das Absaugen, intravenöse Punktionen, Umlagerung der Frühgeborenen und laute Geräusche. Diese können zu einer Fluktuation des zerebralen Blutflusses führen und somit eine Hirnblutung auslösen. Diese Schwankungen der Blutversorgung des unreifen Gehirns können minimiert werden, wenn auf eine sanfte Pflege (engl. *minimal handling*) geachtet wird. Dies bedeutet, dass versucht wird, die Stimulation des Frühgeborenen nur auf unbedingt nötige Maßnahmen zu reduzieren (s. Abb. 7) [8].

Nicht bestätigte präventive Maßnahmen

Im Tierexperiment konnte nachgewiesen werden, dass die Therapie mit N-Acetylcystein (NAC) vor und nach einer transitorischen zerebralen Ischämie sich positiv auf das Überleben der Neurone auswirkt. Dies wurde auf die Tatsache zurückgeführt, dass NAC über eine reaktive Thiolgruppe verfügt, welche freie Radikale binden kann [64]. Jenkins et al. zeigten in einer aktuellen Studie, dass eine mehrmalige pränatale und postnatale NAC Gabe bei Müttern mit Chorioamnionitis und deren Kindern zu einer gleichmäßigeren Hirnperfusion bei den Frühgeborenen beitragen kann. Außerdem konnte ein signifikant niedrigerer VEGF-Spiegel bei den mit NAC behandelten Kindern nachgewiesen werden. Die Vermutung, dass eine NAC-Therapie daher möglicherweise eine präventive Maßnahme für die Entstehung einer IVH darstellen könnte, bestätigte sich nicht. Die Studie konnte keine Unterschiede in der IVH-Inzidenz zwischen den mit NAC behandelten Frühgeborenen und denen, welchen ein Placebo verabreicht wurde, nachweisen [59]. Auch eine Metaanalyse aus dem Jahr 2006 konnte keine Reduktion der IVH-Inzidenz durch die Verabreichung von NAC bei VLBW Frühgeborenen bestätigen und es wurde in dieser Arbeit geschlossen, dass keine Evidenz für eine präventive Gabe von NAC für alle ELBW Frühgeborenen vorlag [111].

Die Frage, ob eine Therapie mit gefrorenem Frischplasma bei Frühgeborenen mit nachgewiesener Koagulopathie eine IVH präventive Maßnahme darstellt, wird in verschiedenen Studien unterschiedlich beantwortet. So konnten Dani et al. zeigen, dass für Frühgeborene, welche zwischen der 23 und 26. SSW geboren und für welche eine Koagulopathie

nachgewiesen wurde, durch eine Therapie mit FFP das Risiko für eine IVH gesenkt werden konnte [36]. Im Gegensatz dazu fanden Tran et al. in einer ähnlich angelegten Studie keinen Einfluss auf die IVH-Inzidenz bei einer FFP-Therapie bei Frühgeborenen mit einer nachgewiesenen Störung der Blutgerinnung [117].

In älteren Studien wurde ein IVH protektiver Effekt durch eine präpartale Phenobarbitalgabe beobachtet [109, 60]. Dieser Effekt, auch in Kombination mit pränataler Vitamin K Therapie der Mutter, ließ sich letztendlich in anschließenden Untersuchungen nicht bestätigen [115, 116, 8, 77].

Ebenso scheint der Einsatz von verschiedenen Wehen hemmenden Medikamenten zur Prolongation der Schwangerschaft keinen Einfluss auf die IVH-Inzidenz zu haben [98, 104, 88, 88]. Eine pränatale Therapie der Mutter mit Magnesium, für welche ein möglicher protektiver Einfluss auf die IVH-Inzidenz beschrieben wurde [97], ließ sich in multizentrischen Untersuchungen nicht bestätigen [88, 8, 98], wobei in einigen Studien sogar ein Anstieg der perinatalen Mortalität beobachtet wurde [89, 13].

Der in den ersten Lebenstagen bei Frühgeborenen mit PDA eingesetzte Cyclooxygenasehemmer Indometacin zeigte in mehreren klinischen Studien präventive Eigenschaften für das Auftreten einer Hirnblutungen [83, 107, 48, 73]. Dabei schwächt es die hyperämische Reaktion der zerebralen Gefäße auf Hypoxie, Hyperkapnie, Hypertension und Asphyxie [32, 31]. Einige Studien beschrieben Unterschiede je nach Geschlecht des Frühgeborenen in Bezug auf die Reduktion der IVH-Inzidenz nach Indometacingabe [85, 47, 47, 87], welche aber in anderen Studien wiederum nicht belegt werden konnten [93]. Das langfristige neuromotorische Outcome wird aber durch eine Therapie mit Indometacin nicht verbessert [107, 48, 47, 84], sodass der Einsatz von Indometacin bei allen ELBW-Frühgeborenen zur IVH-Prophylaxe aktuell nicht empfohlen wird [8]. Für anderen Medikamente, die ebenfalls die Cyclooxygenase hemmen, wie z.B. Ibuprofen, konnte kein protektiver Effekt für das Auftreten von IVH nachgewiesen werden [118, 35, 4].

Ähnlich verhält es sich mit Etamsylat, einem Hämostatikum, welches die Thrombozytenadhäsion und die Stabilität der kapillaren Basalmembran fördert. Die Therapie mit Etamsylat zeigte in einigen Studien eine Reduktion der IVH-Inzidenz bei VLBW Frühgeborenen [29, 134]. In größeren Folgeuntersuchungen konnte aber weder bewiesen werden, dass es die IVH-Inzidenz senkt, noch dass es einen positiven Einfluss auf die neurologische Entwicklung der Frühgeborenen hat [16, 8]. Durch eine präventive Therapie mit Vitamin E, einem Antioxidanz, konnte zwar eine Senkung der Inzidenz von Hirnblutun-

gen gezeigt werden, die Mortalität blieb aber unverändert und das Risiko für das Auftreten einer Neugeborenensepsis stieg an, sodass auch für diese präventive Maßnahme keine generelle Empfehlung ausgesprochen wurde [46, 21].

1.2 Studie des Perinatalzentrums der Universitätsklinik Ulm zur prospektiven Überwachung von IVH-Risikofaktoren

Eine von Schmid et al. 2013 [106] im Deutschen Ärzteblatt veröffentlichte Studie zeigte, dass eine gezielte Überwachung der aus der Literatur bekannten Risikofaktoren für IVH die Inzidenz dieser erheblich senken kann. In der Studie wurden 263 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500g, welche im Zeitraum von 01.2009 bis 07.2010 an der Universitätsklinik in Ulm geboren wurden, retrospektiv auf ihre Exposition gegenüber zuvor definierten Risikofaktoren und das Auftreten einer IVH untersucht. Es wurde das bisherige Ulmer Behandlungskonzept beschrieben (s. Abb. 3, 4 und 5) und ein zentrums-spezifischer Maßnahmenkatalog (s. Abb. 6 und 7) zur Überwachung dieser Risikofaktoren erstellt, welcher im August 2010 eingeführt wurde. In einer sich anschließenden prospektiven Untersuchung konnten 191 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500g, welche im Zeitraum zwischen 08.2010 und 07.2012 im Perinatalzentrum in Ulm geboren wurden, auf die gleichen Risikofaktoren und die IVH-Inzidenz untersucht werden. Beim Vergleich dieser beiden Kohorten zeigten sich, auch nach Korrektur des sich unterscheidenden Gestationsalters zwischen den beiden Gruppen, dass sowohl die gesamte IVH-Inzidenz, als auch die Inzidenz dritt- und viertgradige Hirnblutungen nach Einführung des Maßnahmenkatalogs signifikant reduziert werden konnte [106].

Behandlungskonzept für Frühgeborene < 1 500 g

2008–2010 vor Einführung der Maßnahmen zur Prophylaxe von intraventrikulärer Hirnblutung (IVH)

Generell gilt: Zielwerte sind Richtwerte, die je nach klinischem Problem variiert werden müssen.

Pränatal

● Transport in utero

Schwangere mit Frühgeburtsbestrebungen aus dem Einzugsbereich der neonatologischen Arbeitsgemeinschaft (ARGE Ulm) werden entsprechend der in der ARGE Ulm festgelegten Kriterien in das geeignete Krankenhaus überwiesen. Schwangere mit Frühgeburtsbestrebungen vor 26–30 Schwangerschaftswochen (SSW) oder mit schwerwiegenden zusätzlichen Risikofaktoren werden antepartal nach Ulm verlegt. Bei Fortbestehen der Schwangerschaft aber anhaltenden Frühgeburtsbestrebungen werden sie bei Erreichen der vereinbarten Gestationsaltersgrenze wieder in die heimatnahe Klinik zurückverlegt. Durch dieses Vorgehen wird eine Konzentration der unreifsten Kinder in einer Klinik mit hoher Erfahrungsdichte aufgrund der hohen Fallzahl erreicht. Erfüllen die Kinder nach Geburt in Ulm vereinbarte Verlegungskriterien, werden sie in Absprache mit den Eltern bis zur Entlassung nach Hause in die heimatnahe Kinderklinik verlegt.

● Geburtshilfliches Vorgehen

Spontan drohende Frühgeburtlichkeit (vorzeitige Wehentätigkeit mit oder ohne vorzeitigen Blasensprung):

- nach Evaluation bezüglich akuter Entbindungsnotwendigkeit (zum Beispiel aufgrund Amnioninfektionssyndrom) Beginn der Lungenreifeinduktion (keine Wiederholungszyklen) und Tokolyse mit Nifedipin oral
- Beendigung der Tokolyse nach Abschluss der Lungenreife
- körperliche Schonung, aber keine Bettruhe
- bei vorzeitigem Blasensprung antibiotische Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure für 48 h i. v., für weitere 5 d oral
- bei stehender Fruchtblase Antibiotika nur bei Keimnachweis
- bei erhöhten Infektionsparametern sorgfältige Evaluation, u. a. auch durch Amniozentese, zum Ausschluss Amnioninfektion
- bei Verdacht auf Amnioninfektion großzügige Entbindungsindikation. Geburtsmodus: bei Schädellage und gutem Geburtsfortschritt sowie fetalem Wohlbefinden normale vaginale Geburt

Plazentainsuffizienz:

- Lungenreifeinduktion, engmaschige Überwachung mittels Kardiotokographie (CTG), Ultraschall und Doppler
- körperliche Schonung
- Entbindungsindikation CTG- und dopplergesteuert (zum Beispiel hoch-abnormaler Ductus venosus, enddiastolischer Nullfluss bei Erreichen von 30 SSW)
- Geburtsmodus: üblicherweise Sectio

● Ärztliches Personal

- **Oberärzte** sind Neonatologen mit langjähriger Erfahrung in der Versorgung sehr unreifer Frühgeborener und haben zwischen 200 und > 1 000 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1 500 g versorgt.
- **Assistenzärzte** im 1. Dienst sind in der fortgeschrittenen neonatologischen Weiterbildung oder haben diese bereits abgeschlossen. Zur Teilnahme am 1. Dienst beherrschen sie selbstständig die endotracheale Intubation, die Anlage von Nabelvenen- und -arterienkathetern, von zentralen Venenzugängen, peripheren Arterienkanülen, Pleuradrainagen und die Durchführung einer Reanimation.

Kreißsaal

● Personal

- ein Oberarzt und mindestens ein Assistenzarzt (1. Dienst) pro Kind mit einem Gestationsalter < 30 SSW
- Assistenzarzt führt Erstversorgung durch, Oberarzt supervidiert und assistiert
- vollständige Vorbereitung des Equipments: Wärmeerhalt, nichtinvasive und invasive respiratorische Unterstützung, peripherer Zugang und Nabelgefäßzugang, Notfallequipment

● Wärmeerhalt

- Vorgewärmte offene Einheit in separatem Erstversorgungsraum
- keine Zugluft, kein Personenverkehr von Unbeteiligten
- ohne vorheriges Abtrocknen in durchsichtige, seitlich aufgeschnittene Plastikfolie
- Folie unter Aussparung des Gesichtes mit Klebestreifen vollständig schließen
- Nabelschnur durch eine kleine Öffnung nach außen bringen

Abbildung 3: Ulmer Behandlungsstandard 1 (modifiziert nach Schmid [106])

● Monitoring

- Pulsoxymetersensor am rechten Handgelenk gleichzeitig beim Einpacken in Folie anbringen

● Atmung

- Beatmungsgerät zur Erstversorgung verwenden
- Nasopharyngealer Tubus als Gerät-Patienten-Interface; ID 2,5 mm in Seldingertechnik auf 4-Charrière-Absaugkatheter, 4 cm tief einführen
- kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck (CPAP) 5 cm H₂O
- FiO₂ initial 0,4
- Bis zu 3 pulmonale Blähmanöver (lange Atemhübe) wie folgt durchführen:
 - anderes Nasenloch und Mund vorsichtig zuhalten
 - Inspirationszeit für jedes Blähmanöver 15 Sekunden
 - initialer Inspirationsdruck 20 cm H₂O, 2. und 3. Blähmanöver mit 25 cm H₂ bzw. 30 cm H₂O
 - vor jedem Blähmanöver Beurteilung der Vitalzeichen, 2. und 3. Blähmanöver nur bei Apnoe und anhaltender Bradykardie oder fehlendem Sättigungsanstieg
 - zwischen den Blähmanövern Rachenbeatmung, f = 60/min
- Beatmung mit Beutel wegen insuffizienter Kontrolle von Spitzendruck, Inspirationszeit und positivem endexpiratorischem Druck (Peep) nur bei Geräteausfall oder beabsichtigtem Spitzendruck jenseits der Gerätekapazität

● Surfactant

- prophylaktische Intubation und Surfactant < 25 + 0 SSW (Ausnahme: exzellente Lungenfunktion: FiO₂ 0,21, keine Dyspnoe)
- Intubationskriterien ansonsten:
 - FiO₂ > 0,4 für SpO₂ 80–92 % für > 1 h
 - FiO₂ > 0,6 für SpO₂ 80–92 % und fehlender Trend zur Besserung
 - unregelmäßige Atmung und deutliche Dyspnoe ohne Trend zur Besserung
 - in der Regel keine Intubation wegen Hyperkapnie
- bei Intubation wegen Oxygenierungs- oder Ventilationsstörung stets Surfactant (auch wenn FiO₂ oder Beatmungsdruck bereits durch Intubation und Beatmung verbessert)
- bei Anwendung von bovinem natürlichem Surfactant initial 100 mg/kg, bei porcinem natürlichem Surfactant 200 mg/kg
- Gabe in mindestens zwei Fraktionen als Bolus

● Zugänge

- Peripherer Venenzugang bei allen Frühgeborenen < 1 500 g
- Abnahme Blutzucker und Blutgasanalyse
- vorgefertigtes Gemisch aus Aminosäuren und Glukose
- Geburtsgewicht < 1 000 g oder Anamnese für Amnioninfektion: antibiotische Behandlung nach Abnahme der Blutkultur
- Nabelvenen- und -arterienkatheter bei allen Frühgeborenen (FG) < 26 SSW und bei FG < 28 SSW, sofern Notwendigkeit zur Intubation oder Kreislauftherapie erwartet wird
- Benutzung erst nach radiologischer Bestätigung der korrekten Lage (Nabelvenenkatheter am Übergang zum rechten Vorhof, Nabelarterienkatheter in hoher [angestrebt] oder tiefer Position)
- in der Regel keine Blutdruckmessung, bei Blässe und verlängerter Kapillarfüllzeit Volumenbolus (restriktiv)

● Transport

- 5 Minuten Wegstrecke im Gebäude: im Transportinkubator
- kurzer Besuch bei den Eltern falls möglich

Intensivstation

● Beatmung

- Ziele
 - paCO₂-Zielbereich in den ersten drei Tagen 45–55 mm Hg
 - pH > 7,20; metabolische Additionsazidosen kausal behandeln, Substraktionsazidosen mit einem BE < –8 mmol/L substituieren
- Intubationskriterien in den ersten 72 h auf der Intensivstation
 - FiO₂ > 0,4 über 1 h aufgrund eines Atemnotsyndroms
 - pCO₂ > 65 mm Hg oder > 60 mm Hg mit deutlicher Dyspnoe
 - wiederholte Apnoen und Bradykardien nach Ausschöpfen der Methylxanthintherapie und nichtinvasiver Beatmung sowie supportiver Maßnahmen
- Surfactant
 - initial: alle Kinder mit Atemnotsyndrom (RDS), die intubiert werden; bei bovinem natürlichem Surfactant 100 mg/kg, bei porcinem natürlichem Surfactant 200 mg/kg

Abbildung 4: Ulmer Behandlungsstandard 2 (modifiziert nach Schmid [106])

- Wiederholung: Wiederanstieg des $\text{FiO}_2 > 0,4$ oder $> 0,3$ mit Dyspnoe; bei bovinem natürlichem Surfactant 50 mg/kg, bei porcinem natürlichem Surfactant 100 mg/kg
- Arzt/Ärztin bleibt am Inkubator, kontinuierliche CO_2 -Überwachung obligat
- Beatmungssteuerung
 - Frequenz 60–80/min
 - I:E-Verhältnis max. 1:2
 - positiver endexpiratorischer Druck (Peep) nach Oxygenierung, Zwerchfellstand expiratorisch 8.–9. Rippe
 - inspiratorischer Spitzendruck (PIP) so niedrig wie möglich für CO_2 -Zielbereich
 - Gasfluss automatisch bedarfsgesteuert („demand flow“)
 - bei inspiratorischem Spitzendruck (PIP) > 24 cm H_2O HFO-Beatmung erwägen
 - Steuerung in vom Arzt vorgegebenen Grenzen durch Pflegekraft
- Indometacin als Hirnblutungsprophylaxe
 - Beatmung in den ersten 12 Lebensstunden
 - Geburtsgewicht $< 1\,000$ g oder Gestationsalter < 28 SSW
 - Dosis 0,1 mg/kg alle 24 h
 - nicht geben bei: Donoren eines fetofetalen Transfusionssyndroms
 - Thrombozytentransfusion falls Thrombopenie $< 70\,000/\mu\text{L}$
- Persistierender Ductus arteriosus (PDA)
 - bei hämodynamisch relevantem (i. e. Geräusch, springende Pulse, großer PDA mit echokardiographischen Belastungszeichen, respiratorische Beeinträchtigung) PDA
 1. Indometacin 3 Gaben à 0,2 mg/kg alle 12 h (ab 8. Lebenstag alle 8 h)
 2. Indometacin-Gabe wiederholen bis zu 3 Zyklen (IVH-Prophylaxe zählt mit)
 3. operative Ligatur falls Extubation aufgrund PDA nicht erfolgreich
 4. Ligatur findet auf der Intensivstation statt
- Arterielle Hypotension
 - MAD-Untergrenze: Gestationsalter
 - Bei Unterschreiten:
 1. Ringer-Lösung 15 ml/kg in 15 min, Dopamininfusion vorbereiten
 2. Dopamin bis max. 15 $\mu\text{g/kg/min}$, Beginn ggf. über peripheren Zugang
 3. Epinephrin
 4. Hydrocortison als Einzelfallentscheidung (falls kein Indometacin verabreicht wurde)

Abbildung 5: Ulmer Behandlungsstandard 3 (modifiziert nach Schmid [106])

Arbeitsgruppe IVH Maßnahmenliste

I. Pränatal- und Geburtsmedizin:

1. Pränatale Steroide:
 - a. Angestrebt werden soll ein kompletter Zyklus mit Betamethason, auch bei geplantem prospektivem Vorgehen bei Schwangeren < 24 SSW.
 - b. Bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 28 SSW wird mit Entscheidung zur Sectio oder bei bevorstehender Spontangeburt eine 12-mg-Betamethason-(Booster)-Dosis verabreicht, wenn der Abschluss der letzten Lungenreifeung > 72 Stunden zurückliegt (d. h. letzte Gabe liegt > 96 Stunden zurück).
2. Geburtsmodus:
 - a. keine vaginale Geburt bei regelwideriger Lage, derzeit keine prinzipielle Festlegung pro Sectio bei Schädelloge
3. Verzögertes Abklemmen beziehungsweise mehrmaliges Ausstreichen der Nabelschnur zum Kind hin bei allen Frühgeborenen
4. Bei Entbindung von Schwangeren mit (Verdacht auf) Chorioamnionitis wird vom Operateur ein Abstrich der Plazenta/Eihäute bzw. eine Fruchtwasser-Probe und von den Neonatologen abgesaugtes Rachensekret in die Mikrobiologie zur Untersuchung auf Erreger/Resistenz geschickt.

II. Erstversorgung:

1. kombiniertes Wärmebett/Inkubator für alle Frühgeborenen (FG) < 30 SSW (es werden 5 Geräte beschafft)
2. Intubation von Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 30 SSW in der ersten Lebenswoche nur durch 1. Dienst oder Oberarzt
3. Vermeidung postnataler Hypothermie (< 36 °C) und von Hyperthermie (> 38°C) durch engmaschige Kontrollen und Dokumentation oder durch servo-kontrollierten Modus
4. Vermeidung Hypokapnie ($p\text{CO}_2$ < 35 mm Hg)

III. Intensivstation:

1. Vermeidung Hypokapnie ($p\text{CO}_2$ < 35 mm Hg)
2. Surfactantapplikation: Ist die Indikation zur Surfactantapplikation gestellt, soll diese grundsätzlich innerhalb von 30 Minuten nach Indikationsstellung (derzeit bei FiO_2 -Bedarf > 0,40) erfolgen. Gegebenenfalls muss zusätzliches ärztliches Personal rekrutiert werden. Eine prophylaktische Surfactant-Gabe (derzeit Regel bei Frühgeborenen < 25 SSW) hat innerhalb der ersten 30 Lebensminuten zu erfolgen.
3. Pneumothorax: Ist beim beatmeten Kind ein Pneumothorax diagnostiziert, soll dieser umgehend drainiert werden, um den venösen Rückfluss nicht unnötig zu beeinträchtigen. Gegebenenfalls muss zusätzliches ärztliches Personal rekrutiert werden.
4. Arterielle Hypotension: mittlerer arterieller Blutdruck (in mm Hg) < Gestationsalter (in Schwangerschaftswochen) für > 1 h soll vermieden werden.
5. Reduktion von Stress: Es wird in Zukunft das „Minimal Handling Protokoll“ angewendet.
6. Volumengaben: 15 ml/kg über 30 Minuten; bei Hinweis auf Hypovolämie/Hämorrhagie (vermuteter oder offensichtlicher Blutverlust) raschere Verabreichung unter engmaschiger Kontrolle der Hämodynamik
7. Na-HCO_3 : so wenig wie möglich (pH > 7,20 in der Regel akzeptabel)
8. Physiotherapie: in der ersten Lebenswoche nicht indiziert

IV. Interdisziplinäre Falldiskussionen:

- Wer:
 - Neonatologie: beteiligte Ärzte/Ärztinnen, alle Oberärzte/Oberärztinnen, Pflegepersonal falls möglich
 - Geburtshilfe: Sektionsleiter
 - Sonstige interessierte Ärzte und Pflegepersonal
- Termin: Mittwoch 14:00–15:00 Uhr
- Format: Fallvorstellung mit Krankenakte unter Zuhilfenahme von Bildmaterial
- Was: alle FG < 28 SSW mit und ohne IVH, zusätzlich alle FG \geq 28 SSW mit IVH
- Ziele:
 - Wurde der Maßnahmenkatalog (s. o.) eingehalten?
 - Sinnvolle Verbesserungsmaßnahmen?

V. Sonstiges:

- nichtinvasive Messung Blutdruck im Kreißaal: Daten sollen im Kreißaal generiert werden (Dokumentation über standardisiertes Überwachungsprotokoll)
- detaillierter Bogen für Anamnese und Erstversorgungsdokumentation
- Anwenderprotokoll Blähmanöver

Abbildung 6: Ulmer Maßnahmenkatalog (modifiziert nach Schmid [106])

Minimal Handling (Pflegestandard)

Definition:

Minimal Handling bedeutet die Beschränkung pflegerischer und ärztlicher Maßnahmen, insbesondere schmerzhafter und belastender Eingriffe, auf das für eine sichere Behandlung des Kindes unerlässliche Maß.

Pflegemaßnahmen:

Allgemeine „sanfte Pflege“

1. Versorgungsrunden sollten dem Schlaf-Wach-Rhythmus des Kindes angepasst werden, individuelle Pflege, Pflegemaßnahmen immer hinterfragen
2. Vermeidung von ständigem Lichteinfluss → kein direktes Licht in die Augen des Kindes, Kinder immer mit dunklen Kopftüchern bedecken oder Teilabdeckung des Inkubators (visuelle Überwachung muss gegeben sein)
3. geschlossene Absaugsysteme bei allen Kindern
4. Vermeidung von Lärm → Alarmtöne so laut wie nötig, so leise wie möglich einstellen, zügig Alarme quittieren, keine Gegenstände auf dem Inkubator abstellen
5. Telefone der Pflegekräfte und Ärzte auf Vibrationsalarm stellen
6. konsequentes Reagieren auf Lärmampeln, Pflegekräfte wie Ärzte
7. am Bett leise sprechen, keine Diskussionen am Bett
8. keine Radios auf Station
9. konsequentes Berühren der Kinder bei der Pflegerunde, eine Hand am Körper des Kindes lassen
10. Stress und Schmerzen vermeiden bzw. lindern → einen Tropfen Glukose 40 % sowie Schnuller anbieten
11. Einläufe in den ersten 3 Lebenstagen nur, wenn innerhalb von 12 h kein Stuhlgang
12. Kopfumfang und Körperlänge am 2. Lebenstag messen
13. Kombinieren von ärztlichen und pflegerischen Maßnahmen

Spezielle Pflege bei Frühgeborenen (FG) mit einem Gestationsalter < 30 SSW in der ersten Lebenswoche

1. 20°-Oberkörperhochlage in der 1. Lebenswoche
2. FG < 30 SSW in den ersten 3 Lebenstagen Rückenlage sowie in der 1. Lebenswoche achsengerechte Lagerung, keine Bauchlage
3. FG < 30 SSW → Bettwäschewechsel und Wiegen des Kindes mit 2 Pflegekräften
4. FG < 30 SSW sollten in der 1. Lebenswoche von Personal versorgt werden, die ohne Neonatologie-Vorerfahrung mindestens ein Jahr, mit Neonatologieerfahrung mindestens ein halbes Jahr auf der Intensivstation arbeiten
5. FG < 30 SSW keine Körperpflege in den ersten 7 Lebenstagen
6. FG < 30 SSW täglich Unterlage wechseln, am 4. Lebenstag Bettlakenwechsel und am 7. Lebenstag Inkubatorwechsel
7. FG < 30 SSW werden am 4. und am 7. Lebenstag gewogen

Ärztliche Aufgaben

1. FG < 30 SSW sollten in der 1. Lebenswoche nur von Fachärzten (bzw. 1. Dienst mit Erfahrung) oder einem Oberarzt intubiert werden
2. bei FG < 30 SSW sollte die 1. Schädelsonographie erst am 3. Lebenstag erfolgen
3. die Schädelsonographie sollte in der 1. Lebenswoche nur von erfahrenen Ärzten durchgeführt werden, keine routinemäßigen Doppleruntersuchungen
4. ärztliche und pflegerische Maßnahmen kombinieren sowie auf Ruhezeiten der Kinder achten

Abbildung 7: Pflegestandard im Ulmer Maßnahmenkatalog (modifiziert nach Schmid [106])

1.3 Leipziger Behandlungsstandard

Für die Datenerhebung in Leipzig wurde ein Beobachtungszeitraum von 2008 bis 2014 gewählt. Innerhalb dieses relativ langen Zeitraums wurden die geltenden Behandlungskonzepte immer wieder nach dem aktuellen Stand der Forschung angepasst. In diesem Kapitel wird der Leipziger Behandlungsstandard zu Beginn und die Veränderungen des zum Ende des Erfassungszeitraumes der Datenerhebung gültigen Standards dokumentiert.

1.3.1 2008 gültiger Behandlungsstandard für ELBW Frühgeborene

Pränatal

- Transport in utero
 - Schwangere mit Frühgeburtsbestrebungen vor der 30. SSW aus dem Einzugsgebiet werden antepartum ins Perinatalzentrum der Uniklinik Leipzig verlegt
- Vorgehen der Geburtshelfer bei drohender Frühgeburtlichkeit
 - Entbindungsindikation prüfen (z.B. bei Verdacht auf AIS)
 - Beginn Lungenreifeinduktion mit Betamethason ab 24+0 SSW (keine Wiederholungszyklen) und Tokolyse
 - Tokolyse wird nach abgeschlossener Lungenreife beendet
 - körperliche Schonung
 - Antibiotische Behandlung nur bei vorzeitigem Blasensprung oder vaginalem Keimnachweis
- Vorgehen bei Entbindungsnotwendigkeit bzw. nicht aufzuhaltender Frühgeburt
 - Geburtsmodus: großzügige Sectioindikation aber vaginale Geburt bei Schädellage möglich
 - Nach Geburt verzögertes Abnabeln bei gleichzeitig hochgehaltener Plazenta und Ausstreichen der Nabelschnur bei allen ELBW-Frühgeborenen

Neonatologische Erstversorgung

- Personal
 - Gestationsalter <30. SSW mindestens 1 Oberarzt + 1 Assistenzarzt + 1 Kinderkrankenschwester pro Kind
- Überwachung der fetalen Vitalparameter
 - Pulsoxymeter am rechten Handgelenk
- Atmung
 - Beatmung invasiv oder nichtinvasiv je nach Klinik
- Zugänge
 - Abnahme Blutzucker und BGA

- Nabelvenenkatheter bei allen ELBW-Frühgeborenen
- Langsame intravenöse Volumengabe von 15 ml/kg innerhalb der ersten 10 Minuten
- Keine generelle prophylaktische Antibiotikagabe
- Transport
 - Nach Umlagern in Inkubator, Wegstrecke < 30 Sekunden
- Sonstiges
 - Zurückhaltender Bikarbonateinsatz (nur bei pH < 7,2)

Intensivstation

- Beatmung
 - Ziele
 - paCO₂ 40-50mmHg
 - pH >7,25
- Surfactant
 - Surfactantapplikation bei ANS
 - 2. und 3. Surfactantgabe bei anhaltendem ANS
- Hypotension
 - Maßnahmen bei schlechter Perfusion
 - 1. Ringer-Infusion 15ml/kg in 15min
 - 2. Dobutamin
 - 3. Noradrenalin
 - 4. Hydrocortison
- Screening und Therapie IVH
 - Schädelsonographie 2x täglich in den ersten Lebenstagen
 - Experimentelle FFP Gabe bei Entdeckung einer IVH

1.3.2 Veränderungen des Behandlungsstandards für ELBW Frühgeborene bis 2014

Pränatal

- Vorgehen der Geburtshelfer bei drohender Frühgeburtlichkeit
 - Lungenreifeinduktion ab 23+4 SSW

Neonatologische Erstversorgung

- Atmung
 - Vermehrte Anstrengung eine suffiziente Ventilation mit nichtinvasiver Beatmung zu erreichen
 - Vermehrter Einsatz von Blähmanövern

- Prophylaktische Surfactantgabe bei allen Frühgeborenen < 26. SSW, bei Intubation, frühtherapeutisch bei Hinweis auf ANS
- Sonstiges
 - Sofortiges postnatales Anlegen eines okklusiven Einschlagtuchs zur Hypothermieprophylaxe
- Transport
 - Kein Umlagern, Transport im Reanimationsbett

Intensivstation

- Minimal Handling
 - Kombination von ärztlichen und pflegerischen Maßnahmen
 - Vermehrte Anstrengung zur Stressreduktion
 - Keine Physiotherapie in der ersten Lebenswoche
- Beatmung
 - Verkürzung der Inspirationszeiten auf $\leq 0,3s$
- Therapie IVH
 - Experimentelle Gabe von FFP und aFVII bei der Entdeckung einer IVH

1.4 Aufgabenstellung

Dank der in Ulm nach Einführung des Maßnahmenkataloges nachgewiesenen Reduktion der IVH-Inzidenz war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, die in Ulm gewonnenen Erkenntnisse für das Perinatalzentrum in Leipzig nutzbar zu machen. Hierfür wurden die in Ulm erhobenen Daten mit Daten der Universitätsklinik in Leipzig verglichen. Für die Auswertung dieses Vergleiches wurden folgende Hypothesen formuliert:

Die Inzidenz von Hirnblutungen bei ELBW-Frühgeborenen unterschied sich zwischen dem Neonatalzentrum in Leipzig und dem Neonatalzentrum in Ulm.

Es bestanden Unterschiede in der Anwendung von Behandlungsstandards zwischen den beiden Neonatalzentren.

Für die Auswertung der vorliegenden Datenerhebung wurden folgende Fragestellungen erarbeitet:

Bei der Umsetzung welcher spezifischen Behandlungsstandards gibt es für die Universitätsklinik Leipzig Verbesserungsmöglichkeiten?

Welche der in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren für die intraventrikuläre Hirnblutung bei Frühgeborenen lassen sich durch die in Leipzig und Ulm erhobenen Daten bestätigen?

2 Patienten und Methoden

2.1 Datenerhebung

2.1.1 Datenerhebung des Perinatalzentrums der Universitätsklinik Leipzig

Für die vorliegende Arbeit wurden retrospektive Daten der neonatologischen Abteilung des Level I Perinatalzentrums der Universitätsklinik Leipzig erhoben. Die Datenerhebung wurde für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1000g, welche zwischen dem 01.01.2008 und dem 31.12.2014 an der Universitätsklinik Leipzig geboren wurden, durchgeführt. Die Frühgeborenen, die erst nach ihrer Geburt hierher verlegt wurden, wurden aus der Beobachtung ausgeschlossen, da sich die vorliegende Arbeit mit der neonatologischen Versorgung an der Universitätsklinik Leipzig beschäftigt. Hierbei wurden besonders die direkt postnatal begonnenen therapeutischen Maßnahmen analysiert, was für extern geborene Kinder nicht ohne Einschränkungen möglich gewesen wäre. Des Weiteren stellt der bei extern geborenen Kindern notwendige Transport einen zusätzlichen Risikofaktor für eine IVH und somit eine Störgröße für die durchgeführte geplante Analyse dar.

Des Weiteren wurden nur Neugeborene, die nach der vollendeten 24. Schwangerschaftswoche geboren wurden, in die Datenerhebung aufgenommen. Die Versorgung von Frühgeborenen mit einem kleineren Gestationsalter wird an der Universitätsklinik Leipzig nach Abwägung der Morbidität und der vitalen Risiken des jeweiligen Frühgeborenen nach Konsensbildung mit den Eltern entweder mit palliativer oder kurativer Zielstellung durchgeführt. Dieses Vorgehen steht im Einklang mit der aktuellen AWMF-Leitlinie zur Frage des Umgangs mit Frühgeborenen an der Grenze zur Lebensfähigkeit [49], welche besagt, dass ab der vollendeten 24. Schwangerschaftswoche in der Regel Maßnahmen zur lebenserhaltenden Therapie empfohlen werden. Für Frühgeborene, die früher zur Welt kommen, rät die Leitlinie zu einer einzelfallbezogenen Entscheidungsfindung unter Einbeziehung der Eltern, ob und in welchem Ausmaß eine lebenserhaltende Therapie sinnvoll ist.

Nach Anwendung dieser Kriterien ergaben sich insgesamt 316 Leipziger Frühgeborene für die vorliegende Analyse. Für jedes dieser Kinder wurden neben allgemeinen Patientencharakteristika Parameter erhoben, welche in der Literatur in einen Zusammenhang mit dem Auftreten von IVH gebracht wurden. Hierbei wurde darauf geachtet, dass die zu erhebenden Parameter mit denen, die an der Universitätsklinik in Ulm erhoben wurden,

übereinstimmten. Dies stellte eine Grundlage für den, sich der Datenerhebung für die Leipziger Frühgeborenen anschließenden Vergleich mit den in Ulm erhobenen Daten dar.

Für die vorliegende Arbeit wurden die elektronischen Krankenblätter der Geburtshilfe und der Neonatologie der Universitätsklinik Leipzig analysiert. Hierfür wurden die Patienten-Daten-Management-Systeme COPRA und NEODAT 5, die elektronischen Patientenakten im SAP, die digitalisierten analogen Patientenakten im Archivierungsprogramm HYDmedia 5 und die Labordatendokumentationsprogramme iSOFT und LDS verwendet. Mit deren Hilfe wurden von jedem Kind die im Folgenden beschriebenen Parameter erhoben.

Basischarakteristika und kindlichen Ausgangssituation

Es wurde das Geburtsgewicht und Geschlecht jedes Kindes notiert. Um den Entbindungsmodus zu vergleichen, wurde zwischen einer vaginalen Geburt und einer Entbindung mittels Sectio Caesarea unterschieden. Weiterhin wurde ein Amnioninfektionssyndrom erhoben, wenn die behandelnden Ärzte der Mutter auf Grund von Infektionsparametern wie Fieber, CRP Erhöhung oder Leukozytose, sowie wegen übelriechenden Fruchtwassers und fetaler Tachykardie einen Verdacht darauf formulierten. Außerdem wurde notiert, ob ein vorzeitiger Blasensprung (PROM) vorlag, welcher als Fruchtwasserabgang vor Wehenbeginn definiert war. Die Berechnung des Gestationsalters erfolgte auf Basis des ersten Tages der letzten Menstruationsblutung. Gegebenenfalls wurde das Ergebnis mittels sonographischer Beurteilung im späteren Schwangerschaftsverlauf angepasst.

Die Lungenreifeinduktion zur Prävention eines ANS wurde dem aktuellen wissenschaftlichen Konsens folgend als komplett dokumentiert, wenn der Mutter entweder Betamethason (2x12mg im Abstand von 24 Stunden) oder Dexamethason (4x6mg im Abstand von 12 Stunden) intramuskulär verabreicht wurde und anschließend mindestens 24h bis zur Geburt des Kindes vergingen. Sie wurde als indiziert definiert, wenn das Kind vor der vollendeten 34. Schwangerschaftswoche geboren wurde [105].

Es wurde zwischen Oligo-, Normo- und Polyhydramnion unterschieden. Dies wurde an Hand der sonographischen Bestimmung des 4-Quadranten-Fruchtwasserindex (Amniotic fluid index) eingeordnet.

Kreißsaalversorgung

Der Summenwert Apgar wurde nach 1 Minute, nach 5 Minuten und nach 10 Minuten erhoben. Dieser gibt einen Überblick über die postnatale Anpassung des Neugeborenen und ergibt sich aus der Beurteilung der klinischen Parameter Hautfarbe, Herzfrequenz,

Grimassieren, Muskeltonus und Atmung. Anschließend wurde erhoben, ob Sauerstoff verabreicht wurde, mit Hilfe von Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) die Atmung unterstützt wurde oder pharyngeale oder intratracheale Beatmung verwendet wurde. Außerdem wurde die Anzahl der Blähmanöver festgehalten. Weiterhin wurde die Anzahl der Gaben und die Zeit, die zwischen Intubation und Surfactantapplikation verging und ob Volumen bereits im Kreißsaal gegeben wurde, notiert.

Versorgung während der ersten 72 Lebensstunden

Die folgenden Parameter wurden für die ersten 72 Lebensstunden erhoben, da sich in diesem Zeitraum 80% aller Hirnblutungen entwickeln [67].

Die Aufnahmetemperatur sowie die maximale und minimale Temperatur wurden notiert. Weiterhin wurde der mittlere arterielle Druck (MAD) bei Aufnahme, sowie der maximale und minimale MAD erhoben. Außerdem wurde das Auftreten eines Pneumothorax, Pneumoperikards oder pulmonalen interstitiellen Emphysems ermittelt. Anschließend wurde erhoben, ob während der ersten 72 Lebensstunden eine Intubation, Hochfrequenzbeatmung (HFO), pharyngeale Beatmung, eine zusätzliche Stickstoffmonoxid-Beatmung oder nur eine CPAP-Beatmung oder nasale High-Flow Beatmung angewendet wurde und ob in diesem frühen Lebensalter bereits eine Extubation stattfand.

Wenn an mindestens 28 Tagen eine Therapie mit Sauerstoff durchgeführt wurde, so wurde eine milde bronchopulmonale Dysplasie (BPD) notiert. Eine moderate bis schwere BPD war definiert als anhaltende Sauerstoffsupplementierung beim Erreichen eines postmenstruellen Alters von 36. Wochen.

Weiterführend wurde notiert, welches Volumen als Bolus von isotonischer Kochsalzlösung, Elektrolytlösungen und Glukoselösungen verabreicht wurden. Anschließend wurde das Volumen an verabreichtem Bikarbonat als Bolus sowie die Notwendigkeit und das Volumen einer Bluttransfusion notiert. Weiterhin wurde die Gabe von N-Acetylcystein erhoben und es wurde die Sedierung mit Morphin, Fentanyl oder Phenobarbital festgehalten. Außerdem wurde die Therapie mit den Katecholaminen Dopamin, Dobutamin, Adrenalin oder Noradrenalin erhoben, sowie, ob bei einem PDA eine medikamentöse oder chirurgische Therapie eingesetzt wurde.

Laborparameter in den ersten 72 Lebensstunden

Es wurde der maximale und minimale Thrombozytenwert der ersten drei Lebenstage festgehalten. Weiterhin wurde eine Infektion notiert, wenn eine in den ersten 72 Lebensstun-

den abgenommene Blutkultur positiv ausfiel oder die Blutanalyse im Labor ein C-reaktives Protein (CRP) größer 20 mg/L oder Interleukin 6 (IL 6) größer 100 pg/ml ergab. Aus den dokumentierten Blutgasanalysen wurden der postnatale Kohlendioxidpartialdruck ($p\text{CO}_2$), sowie Maximum und Minimum des $p\text{CO}_2$ und des pH-Wertes festgehalten.

Auftreten einer IVH

Um das Vorliegen einer IVH rechtzeitig zu erkennen, wurde an der Universitätsklinik in Leipzig mittels transfontanellärer Schädelsonographie mindestens am 3. Tag und am 7. Lebenstag das Gehirn aller Frühgeborenen, die vor der 30. SSW geboren wurden, untersucht. Diese Untersuchung wurde von einem erfahrenen Neonatologen oder Kinderradiologen durchgeführt. Das Organ wurde hierbei im koronaren und sagittalen Schnitt mit einem hochauflösender Sektorschallkopf beurteilt. Mit diesem lässt sich eine intraventrikuläre Hirnblutung als Echogenitätsvermehrung im Seitenventrikel sicher diagnostizieren. Lag eine IVH vor, so wurde diese nach der Klassifikation nach Papile eingeteilt.

2.1.2 Datenerhebung des Perinatalzentrums der Universitätsklinik Ulm

Dank einer Kooperation mit dem Perinatalzentrum der Universitätsklinik in Ulm konnte der Datensatz, der die Grundlage für die 2013 im Deutschen Ärzteblatt erschienenen Publikation [106] bildete, für den vorliegenden Vergleich verwendet werden. Dieser beinhaltete retrospektiv erhobene Daten der in Ulm im Zeitraum vom 01.01.2009 bis zum 30.07.2010 behandelten Frühgeborenen und prospektiv erhobene Daten der Kinder, die zwischen dem 01.08.2010 und 31.07.2012 in Ulm geboren wurden. Für den durchgeführten Vergleich wurden aus diesem Datensatz alle Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von $<1000\text{g}$, nach Anwendung der oben beschriebenen Ausschlusskriterien, verwendet. Bei den in Ulm erhobenen Parametern handelte es sich, bis auf wenige Ausnahmen, um die im Abschnitt 2.1.1 beschrieben, in Leipzig erhobenen Werte.

Im Gegensatz zu Leipzig wurde in Ulm zusätzlich dokumentiert, ob eine Indometacin Prophylaxe erfolgte und ob ein Glucocorticoid-Booster verabreicht wurde, wenn die letzte Lungenreife länger als 96 Stunden vor der Geburt erfolgte. Beide Maßnahmen werden an der Universitätsklinik in Leipzig nicht bei ELBW-Frühgeborenen angewendet.

Aus dem Datensatz der Universitätsklinik in Ulm wurden nach den im Abschnitt 2.1.1 beschriebenen Ausschlusskriterien die für diese Arbeit zu betrachtenden Frühgeborenen ausgewählt. Hierbei ergaben sich 166 Ulmer Frühgeborene, welche in den vorliegenden Vergleich einbezogen wurden.

2.2 Gruppenbildung

Für die Beantwortung der in Abschnitt 1.3 beschriebenen Fragestellung der vorliegenden Arbeit wurden für die statistische Analyse die erhobenen Frühgeborenen in folgende Gruppen aufgeteilt. Von den in Leipzig erhobenen Daten der 316 ELBW-Frühgeborenen (im Folgenden als Gruppe *Leipzig* bezeichnet), wurden für einige statistische Betrachtungen nur diejenigen ausgewählt, die nach der Einführung des Ulmer Maßnahmenkataloges, also nach dem 01.08.2010 geboren wurden (im Folgenden als Gruppe *Leipzig II* bezeichnet). So wurden nur Kinder betrachtet, die im gleichen Zeitraum wie das Kollektiv der Ulmer Frühgeborenen nach Einführung des Maßnahmenkatalogs geboren wurden. Diese Gruppe schloss 189 Leipziger Frühgeborene ein. Obgleich in Leipzig zu diesem Datum kein kompletter Maßnahmenkatalog zur IVH Prävention eingeführt wurde, wurden im Zeitraum von 2008 bis 2010 immer wieder Maßnahmen der neonatologischen Versorgung verändert und den aktuellen wissenschaftlichen Entwicklungen angepasst, was letztendlich auch der IVH Prävention zugutekam.

Die 166 Ulmer ELBW Frühgeborenen (im Folgenden als Gruppe *Ulm* bezeichnet) wurden in die Gruppen vor und nach Einführung des Maßnahmenkatalogs aufgeteilt. So ergaben sich 77 Frühgeborene, die vor (im Folgenden als Gruppe *Ulm I* bezeichnet) und 89 die nach dem 01.08.2010 (im Folgenden als Gruppe *Ulm II* bezeichnet) geboren wurden.

2.3 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurde das Programm IBM SPSS Statistics 20 verwendet. Als signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit für einen Fehler erster Art von maximal 5% definiert.

Basiskenngrößen

Zur Überprüfung auf Unterschiede in grundlegenden neonatologischen Basiskenngrößen wurden die oben beschriebenen Gruppen Leipzig, Ulm I und Ulm II mit dem Kruskal-Wallis-Test auf signifikante Unterschiede im Gestationsalter und Geburtsgewicht untersucht. Der gleiche Test wurde auch mit den zwei Gruppen Leipzig II und Ulm II durchgeführt. Außerdem wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests die Verteilung der nominalen Variablen Geschlecht, Mehrlinge und SGA in den drei bzw. zwei beschriebenen Gruppen geprüft.

Kindliche Ausgangssituation und Vergleich der Behandlungsstandards

Es wurde eine deskriptive Auswertung vorgenommen, um die kindliche Ausgangssituation der zwei Gruppen Leipzig II und Ulm II zu charakterisieren. Weiterhin wurden die beiden Neonatalzentren bezüglich Ihres klinischen Vorgehens in den ersten drei Lebenstagen verglichen. Hierbei wurde für alle nominalen Variablen die prozentuale Verteilung verglichen, während die metrischen Variablen mittels Median bzw. Mittelwert, Standardabweichung und Quartilen beurteilt wurden.

Einhaltung Ulmer Maßnahmenkatalog

Die im Katalog formulierten Ziele der abgeschlossenen Lungenreife, Vermeidung von postnataler Hypothermie, Hypotension und Hypokapnie, einer Surfactantapplikation innerhalb von 30 Minuten nach Indikationsstellung, einer Volumenapplikation von weniger als 15ml/kg in den ersten 30 Lebensminuten und die Frage nach dem Geburtsmodus wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests zwischen den zwei Gruppen Ulm II und Leipzig II verglichen. Weiterhin wurden die Variablen kumulatives Bikarbonatvolumen und Anzahl postnataler Blähmanövern mit dem Mann-Whitney-U-Test auf signifikante Unterschiede geprüft.

IVH-Inzidenz

Mit dem Chi-Quadrat-Test wurde geprüft, ob sich die Gruppen Leipzig II und Ulm II signifikant im Auftreten von IVH, leichtgradigen IVH (1.-2. Grad nach Papile), schweren IVH (3.- 4. Grad nach Papile) und dem Überleben ohne schwere IVH unterscheiden.

Risikofaktoren IVH

Die Verteilung aus der Literatur bekannter IVH-Risikofaktoren in den Gruppen Ulm I, Ulm II und Leipzig wurde mittels Chi-Quadrat für nominale bzw. Kruskal-Wallis-Test für metrische Variablen geprüft. Anschließend wurde mittels binärer univariater logistischer Regression für alle Leipziger und Ulmer Frühgeborenen in einer gemeinsamen Gruppe geprüft, welche in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren für IVH sich mit den für die vorliegende Arbeit erhobenen Daten bestätigen ließen. Es wurden folgende Variablen der ersten 3 Lebenstage auf einen möglichen Zusammenhang zum Auftreten einer IVH untersucht: Gestationsalter, männliches Geschlecht, therapiebedürftiger PDA, ein niedriger Apgar (<6) 1, 5 und 10 Minuten postpartal, fehlende oder nicht abgeschlossene Lungenreife, maternale Fertilitätsbehandlung, AIS, vaginale Entbindung, Surfactantgabe länger als 30 Minuten nach Indikationsstellung, invasive Beatmung, Lungenblutung, Pneumothorax, Hypothermie (<36°C, rektal), Hypotension (MAD < SSW-

4), Hypertension ($MAD > SSW+12$), Hyperkapnie ($PCO_2 > 60$ mmHg) und Hypokapnie ($PCO_2 < 35$ mmHg), Azidose ($pH < 7,2$), Infektion (pos. BK, CRP > 20 mg/l oder IL 6 > 100 pg/ml), Katecholamin-, Dopamin- und Dobutamintherapie. Des Weiteren wurde mit dem Faktor *Universitätsklinik Leipzig* untersucht, ob die Tatsache, in welchem Neonatalzentrum das Frühgeborenen behandelt wurde, einen Einfluss auf das Risiko des Auftretens einer IVH hat.

Die Variablen, welche in der univariaten logistischen Regression ein signifikantes Ergebnis erreichten, wurden anschließend gemeinsam in einer binären multivariaten logistischen Regression getestet.

3 Ergebnisse

3.1 Basiskenngrößen

Das Gestationsalter der drei Gruppen Leipzig, Ulm I und Ulm II unterschied sich signifikant ($p=0,001$). Die angewendeten Post-hoc Tests zeigten, dass ein signifikanter Unterschied ($p<0,001$) zwischen den Mittelwerten der Gruppen Leipzig und Ulm I bestand. Ebenso ergab sich zwischen Ulm II und Ulm I ein signifikanter Unterschied ($p=0,002$), Leipzig und Ulm II unterschieden sich hingegen nicht ($p=0,817$).

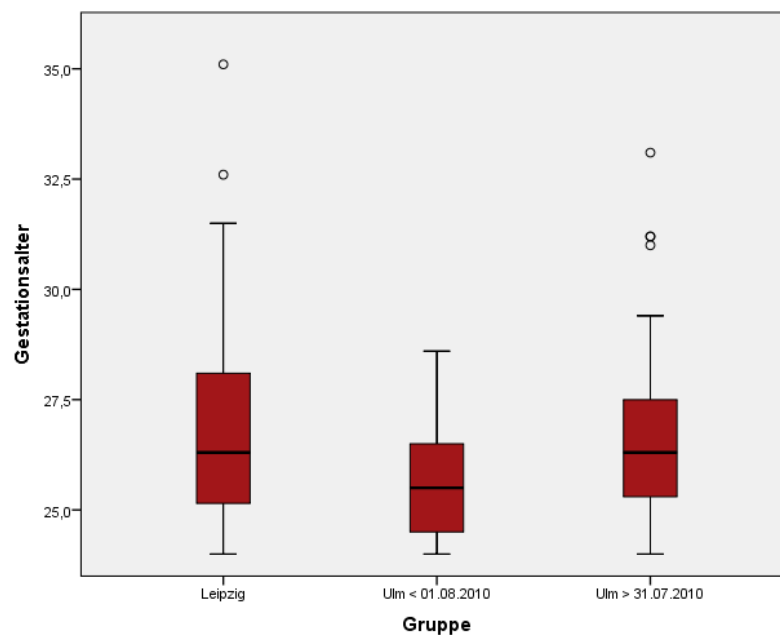


Abbildung 8: Gestationsalter

Der Test auf Mittelwertunterschiede zwischen den Gruppen Ulm II und Leipzig II, ergab keinen signifikanten Unterschied des mittleren Gestationsalters ($p=0,653$).

Im Geburtsgewicht unterschieden sich die Mittelwerte der drei Gruppen: Leipzig, Ulm I und Ulm II nicht signifikant ($p=0,185$). Auch bei den beiden Gruppen Leipzig II und Ulm II ergab sich kein signifikanter Mittelwertunterschied ($p=0,290$).

Tabelle 2: Verteilung metrischer Basiskenngrößen

	Leipzig gesamt (I und II)		Ulm I		Ulm II		Leipzig II	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Gestationsalter in SSW	26,67	1,91	25,78	1,34	26,68	1,82	26,62	1,92
Geburtsge- wicht in g	765,89	155,80	731,09	171,23	737,08	170,31	764,79	151,12

Die statistische Testung der Variablen männliches Geschlecht, Mehrlinge und SGA ergab keine Unterschiede für die drei Gruppen Leipzig, Ulm I und Ulm II. Dies gilt auch für die zwei Gruppen Leipzig II und Ulm II.

Tabelle 3: Verteilung kategorialer Basiskenngrößen

	Leipzig gesamt (I und II)	Ulm I	Ulm II	Leipzig II
Männliches Geschlecht	53,5%	51,9%	39,3%	47,7%
Mehrlinge	22,8%	24,7%	28,1%	25,9%
SGA	33,5%	26,0%	33,3%	27,9%

3.2 Kindliche Ausgangssituation

Die Überwachung der intrauterinen Entwicklung des Kindes ist Aufgabe der Geburtsmedizin. Auf Grund des großen Einflusses auf die postnatale Adaptation der Frühgeborenen wurden die Faktoren Oligo- und Polyhydramnion, vorzeitiger Blasensprung und Amnioninfektionssyndrom in die deskriptive Analyse aufgenommen.

Während in Leipzig bei 41% der Mütter ein Oligohydramnion und nur bei 55% ein Normohydramnion festgestellt wurde, lag eine zu geringe Fruchtwassermenge in beiden Ulmer Gruppen deutlich seltener vor (Ulm I 13,2%, Ulm II 18,0%). Ein Polyhydramnion wurde bei 4,2% der Leipziger Mütter in der Pränataldiagnostik festgestellt, während es in Ulm I und Ulm II jeweils nicht vorkam.

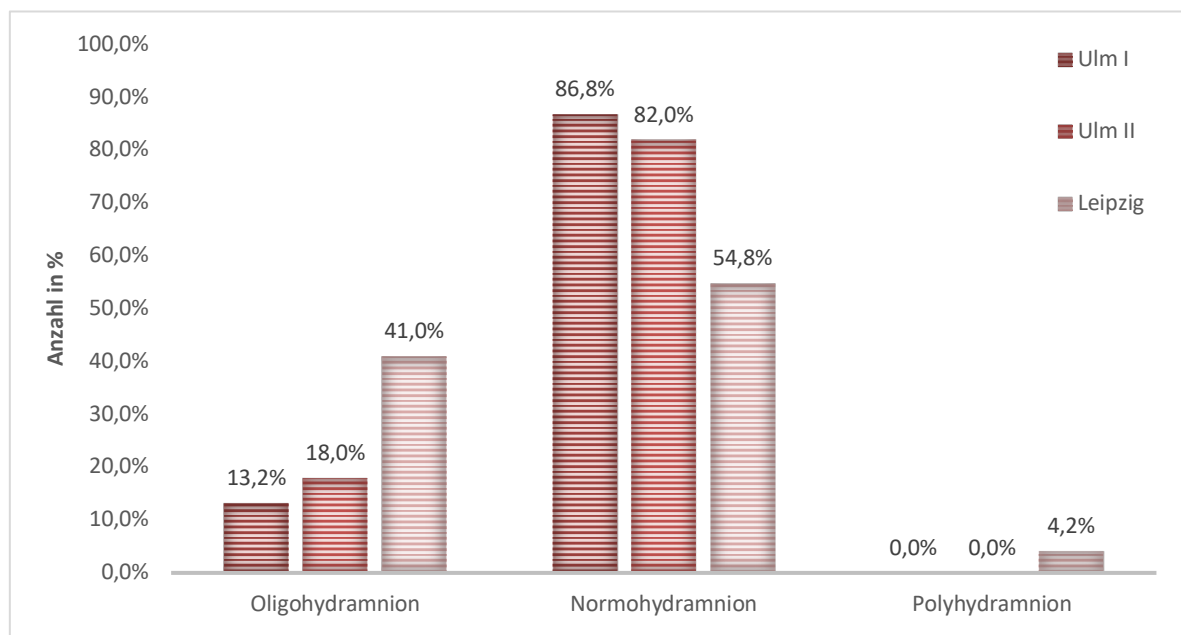


Abbildung 9: Hydramnion

Ein vorzeitiger Blasensprung trat in Leipzig seltener als Ulm I und in Ulm II auf. Bei der Frage nach einem Verdacht auf ein AIS war die Gruppe Ulm II seltener betroffen als Leipzig und Ulm I. Dieses Ergebnis überrascht umso mehr, da in Ulm nach Einführung des Maßnahmenkatalogs vermehrt eine Prolongation der Schwangerschaft nach vorzeitigem Blasensprung angestrebt wurde, während zuvor -und so auch in Leipzig-, hierbei eher die Indikation zur Entbindung gestellt wurde, um ein AIS zu vermeiden.

Tabelle 4: Verteilung kategorialer Variablen der kindlichen Ausgangssituation

	Leipzig	Ulm I	Ulm II
Vorzeitiger Blasensprung	19,6%	32,9%	32,6%
Amnioninfektionssyndrom	26,6%	28,6%	12,4%

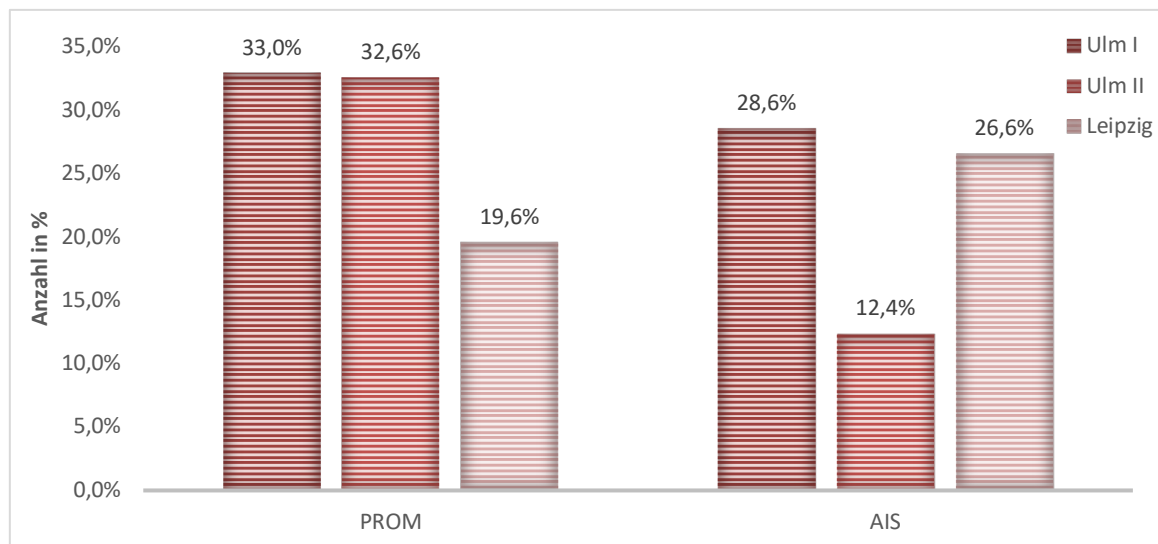


Abbildung 10: Amnioninfektionssyndrom und vorzeitiger Blasensprung

Der Apgar Score ist ein klinisches Maß, um den Zustand des Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt und dessen Anpassung an die veränderten Umgebungsbedingungen vergleichbar zu machen. Im Median des Apgars nach 1 Minute in Leipzig, Ulm I und Ulm II zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede. Nach 5 und 10 Minuten war der Median des Apgar in Leipzig im Vergleich niedriger als in Ulm I und Ulm II.

Tabelle 5: Apgar nach 1, 5 und 10 Minuten

	Leipzig			Ulm I			Ulm II		
	25.Perz.	Median	75.Perz.	25.Perz.	Median	75.Perz.	25.Perz.	Median	75.Perz.
Apgar 1	5	6	7	4	6	7	4	5	7
Apgar 5	7	7	8	8	8,5	9	7	8	9
Apgar 10	8	8	8	9	9	10	9	9	10

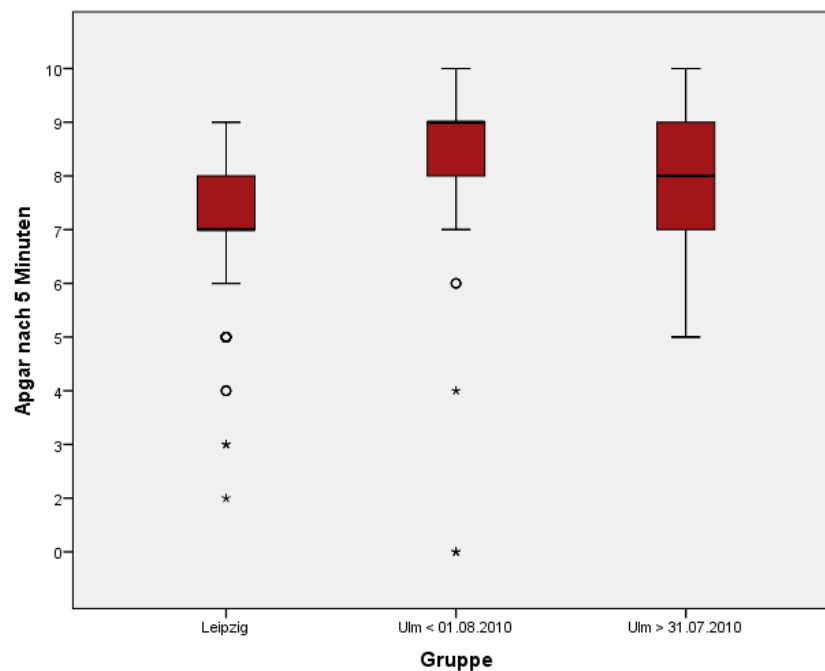


Abbildung 11: Apgar nach 5 Minuten

3.3 Vergleich der Einhaltung von Behandlungsstandards

Um die Einhaltung einzelner Behandlungsstandards und der einzelnen Punkte des Ulmer Maßnahmenkatalogs in Leipzig und Ulm zu vergleichen, wurden die Gruppen Leipzig II und Ulm II gewählt. So wurden nur Ulmer Frühgeborene nach Einführung des Maßnahmenkatalogs und Leipziger Frühgeborenen, die im gleichen Zeitraum geboren und behandelt wurden, betrachtet. Dies ermöglichte eine bessere Vergleichbarkeit der klinischen Vorgehensweise beider Kliniken.

3.3.1 Vergleich der Umsetzung von Behandlungsstandards

Der Ulmer Maßnahmenkatalog postulierte Veränderungen in einigen Punkten der bis dahin bestehenden Behandlungsstandards für Frühgeborene im Perinatalzentrum in Ulm. Dabei blieben die Standards, die im Maßnahmenkatalog nicht verändert wurden, weiterhin bestehen. Für die vorliegende Analyse wurden daher im Folgenden einige dieser Behandlungsstandards, die die klinische Situation und das Risiko der Entstehung einer IVH bei Frühgeborenen in den ersten 72 Lebensstunden maßgeblich beeinflussen, deskriptiv zwischen Leipzig II und Ulm II verglichen.

Dabei zeigte die Analyse der verwendeten Beatmungsverfahren im Kreißsaal, dass in Leipzig II in 95,9% Sauerstoff verabreicht wurde, während es in Ulm II 100% waren. Wir verglichen weiterhin, welche Beatmungsverfahren im Kreißsaal in Leipzig und in Ulm

eingesetzt wurden. In vielen Fällen wurde das Beatmungsverfahren bei ausbleibendem Erfolg in den ersten Minuten im Kreißsaal angepasst, sodass mehr als ein Verfahren im Kreißsaal angewandt wurde. Die Leipziger Neonatologen verwendeten bei 25,9% der untersuchten Frühgeborenen CPAP, bei 33,5% pharyngeale Beatmung und bei 66,3% wurde intubiert. In Ulm II wurde hingegen bei 76,4% CPAP angewendet, bei 100% pharyngeale Beatmung und nur bei 33,7% der betrachteten Kinder intubiert.

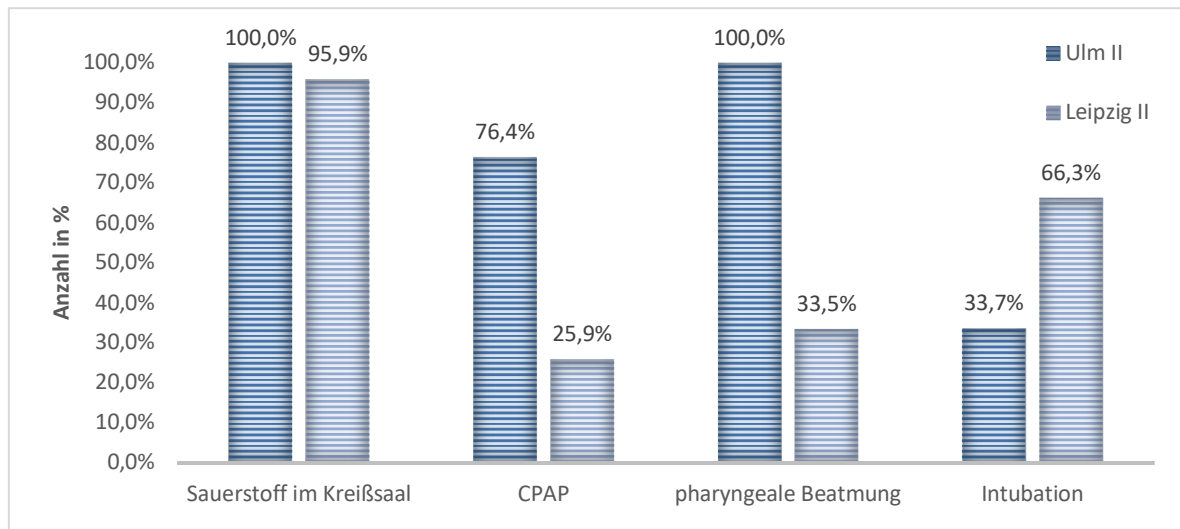


Abbildung 12: Beatmung im Kreißsaal

Innerhalb der ersten 72 Lebensstunden wurde in Leipzig II in 71,6% der Fälle intubiert, bei 45,7% aller untersuchten Frühgeborenen fand eine Extubation statt und eine Reintubation war bei 6,2% der analysierten Kinder notwendig. In Ulm II wurde nur in 67,4% intubiert, in 21,4% kam es zu Extubation und in 2,3% musste reintubiert werden.

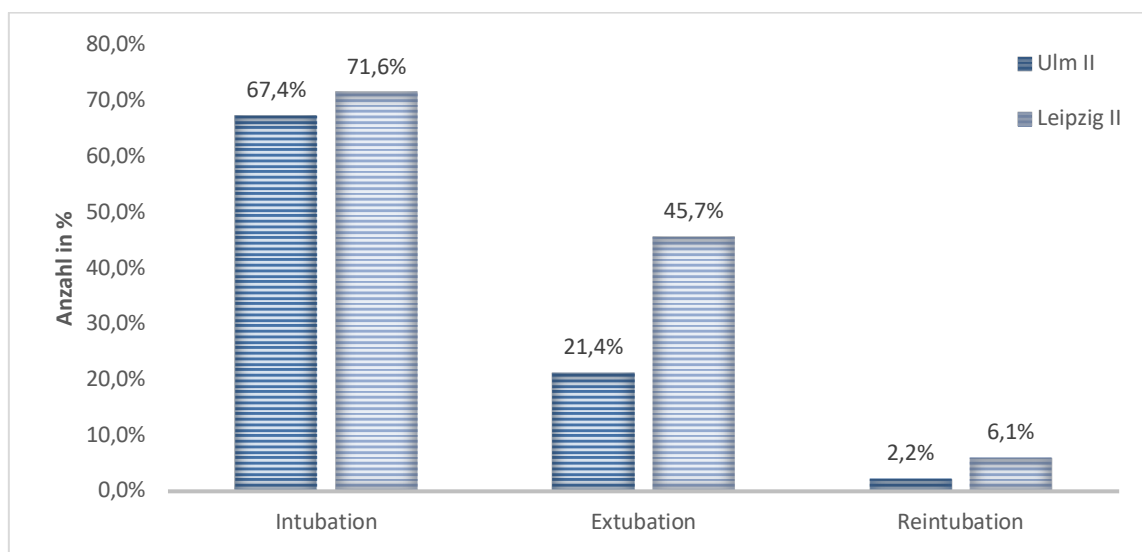


Abbildung 13: Intubation, Extubation und Reintubation in den ersten 72 Lebensstunden

Die Beatmungsmethode der Hochfrequenzbeatmung kam in Leipzig II seltener zum Einsatz als in Ulm II.

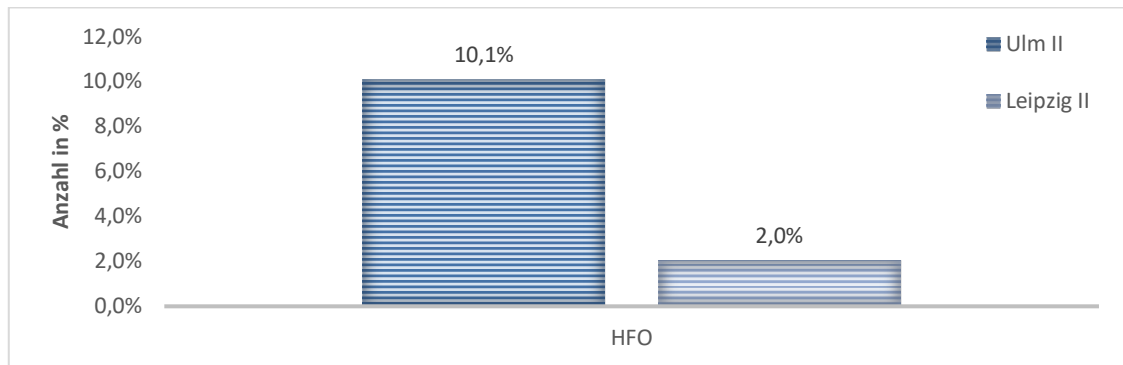


Abbildung 14: HFO in den ersten 72 Lebensstunden

Eine milde BPD, also eine Sauerstofftherapie an mindestens 28 Tagen, trat in Leipzig II (66,5%) häufiger auf, als in Ulm II (50,6%). Nach dem erreichten postmenstruellen Alter von 36. Wochen waren in Leipzig II noch 17,8% und in Ulm II 11,2% der untersuchten Frühgeborenen auf Sauerstoff angewiesen (moderate bis schwere BPD).

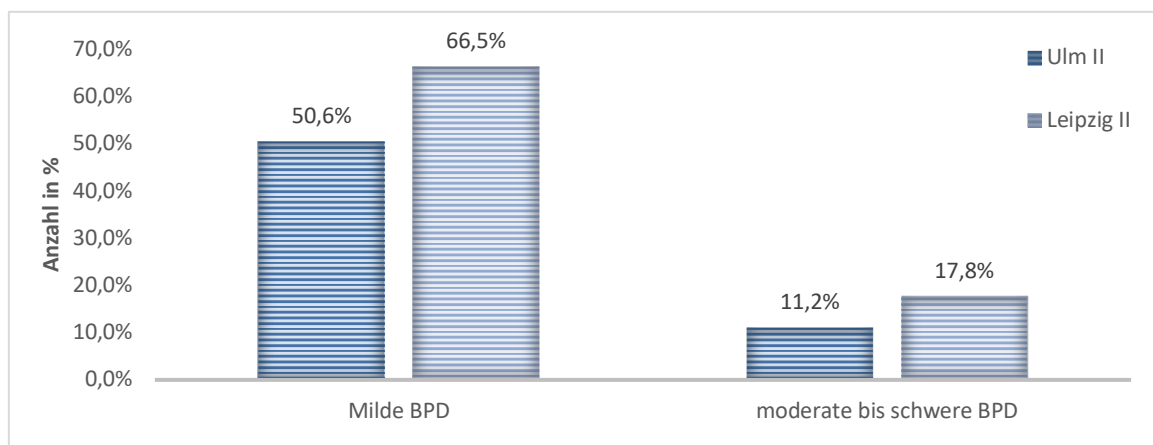


Abbildung 15: BPD

Dabei wurde jedem in Leipzig maschinell beatmeten Kind 20-100mg/d N-Acetylcystein verabreicht, sofern keine Kontraindikationen vorlagen. Dies war in 99,05% bei den erhobenen Leipziger Frühgeborenen der Fall. In Ulm wurde keine Therapie mit N-Acetylcystein durchgeführt.

Eine Infektion in den ersten drei Lebenstagen (Definition s. Kapitel 2.1.1) trat in Leipzig II bei 17,3% der Frühgeborenen auf, während in Ulm II 21,3% davon betroffen waren.

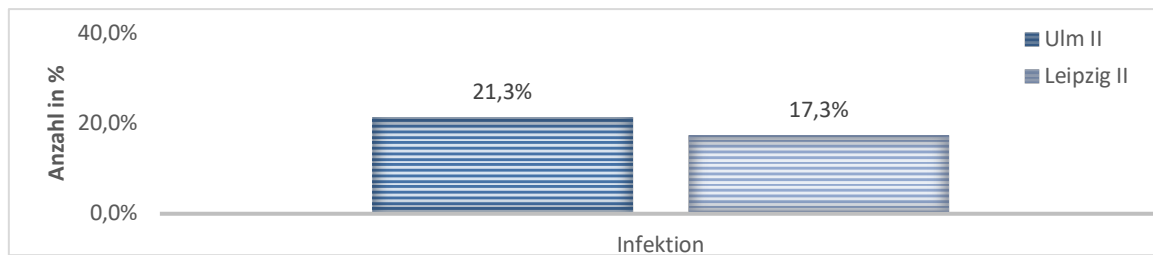


Abbildung 16: Infektion in den ersten 72 Lebensstunden

Der minimale pCO_2 lag in Leipzig II etwas niedriger (MW 32,88mmHg; SD 6,68mmHg) als in Ulm II (MW 34,7mmHg; SD 5,81mmHg). Dies trifft auch für den maximalen pCO_2 zu, der in Leipzig II einen MW von 54,67mmHg (SD 10,94mmHg) erreichte, während der MW in Ulm II bei 55,18mmHg (SD 15,39mmHg) lag.

Der minimale Hämatokrit war in Leipzig II niedriger (MW 38,08%; SD 8,27%) als in Ulm II (MW 45,08%; SD 6,64%).

Die maximale Thrombozytenkonzentration erreichte in Leipzig II (Median 192 Giga/l; 25. Perz. 148 Giga/l; 75. Perz. 236 Giga/l) und Ulm II (Median 187 Giga/l; 25. Perz. 147 Giga/l; 75. Perz. 243 Giga/l) ebenso wie die minimale Thrombozytenkonzentration (Leipzig II: Median 140 Giga/l; 25. Perz. 89 Giga/l; 75. Perz. 204 Giga/l; Ulm II: Median 149 Giga/l; 25. Perz. 100 Giga/l; 75. Perz. 215 Giga/l) ähnliche Werte.

Die Anzahl der Kinder, die in den ersten drei Lebenstagen eine Bluttransfusion erhielten, war ähnlich (Leipzig II 27,92%; Ulm II 29,21%). Hierbei wurde in Leipzig II geringfügig mehr Volumen transfundiert (Median 0,00ml; 25. Perz. 0,00ml; 75. Perz. 12ml) als in Ulm II (Median 0,00ml; 25. Perz. 0,00ml; 75. Perz. 6,75ml).

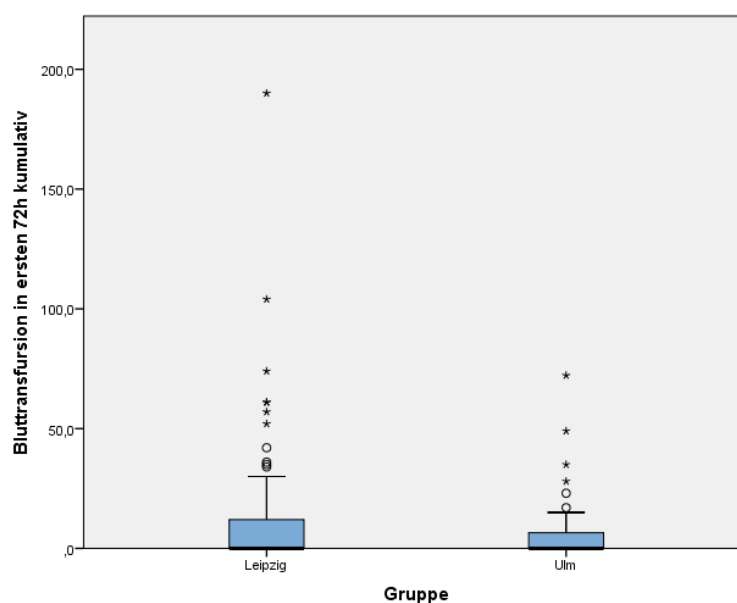


Abbildung 17: Volumen Bluttransfusionen in ml in Leipzig II und Ulm II in den ersten 72 Lebensstunden

In Ulm II wurden häufiger medikamentöse und operative Therapien zum Verschluss eines PDA angewandt, als in Leipzig II.

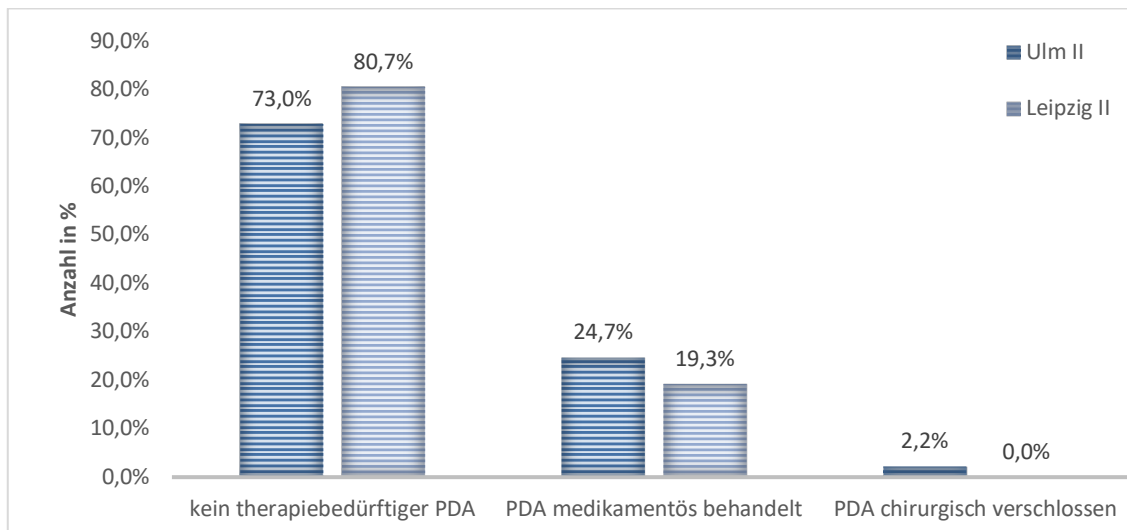


Abbildung 18: PDA mit Therapie

Die Anzahl der Kinder, die in den ersten drei Lebensstagen eine Katecholamintherapie erhielten, war in beiden Gruppen ähnlich. Auffällig war, dass in Ulm II häufiger Dopamin eingesetzt wurde, während in Leipzig II bevorzugt Dobutamin gewählt wurde.

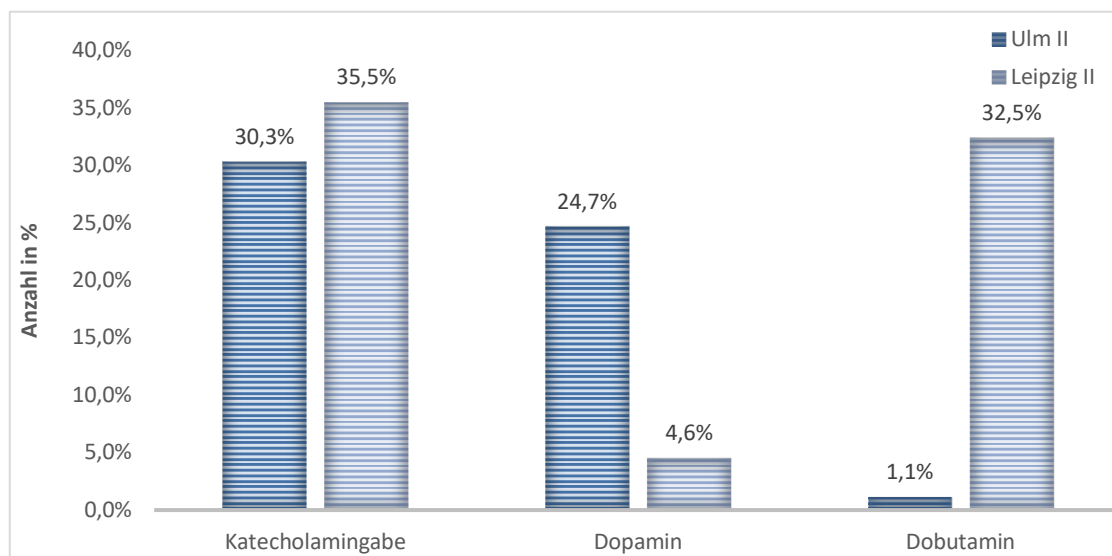


Abbildung 19: Katecholamintherapie in den ersten 72 Lebensstunden

In Leipzig II (Median 25ml; 25.Perz. 15ml; 75.Perz. 35ml) wurde kumulativ in den ersten 72 Lebensstunden mehr Volumen als Bolus verabreicht als in Ulm II (Median 20ml; 25.Perz. 7ml; 75.Perz. 30,45ml).

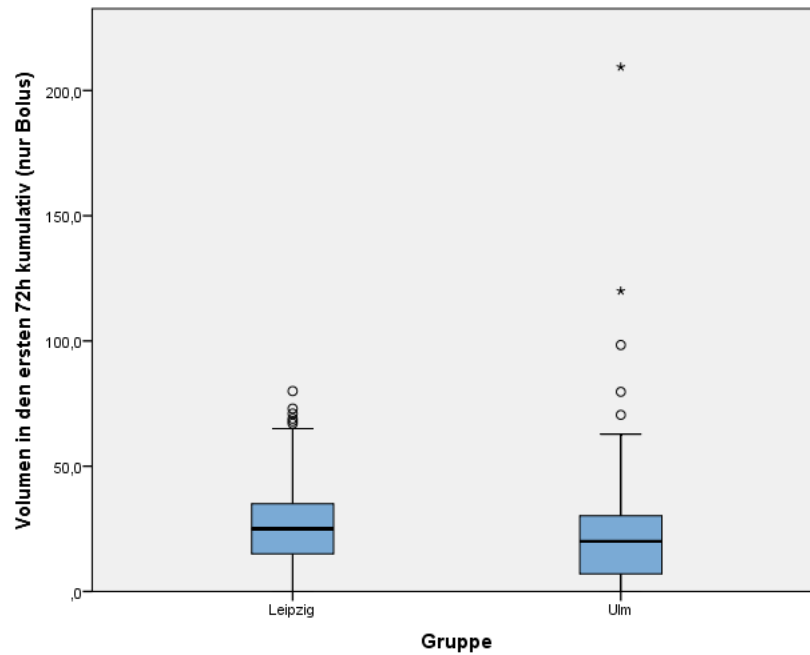


Abbildung 20: kumulative Volumengabe in ml in Leipzig II und Ulm II in den ersten 72 Lebensstunden

Beim Vergleich des Anteils unter den untersuchten Frühgeborenen, die in den ersten drei Lebenstagen Morphin oder Fentanyl erhielten, ergab sich, dass in Leipzig II 35,5% Morphin erhielten und 12,7% Fentanyl, während in Ulm II 15,7% mit Morphin und 34,8% mit Fentanyl behandelt wurden. Phenobarbital wurde in Leipzig II (42,6%) häufiger eingesetzt als in Ulm II (27%).

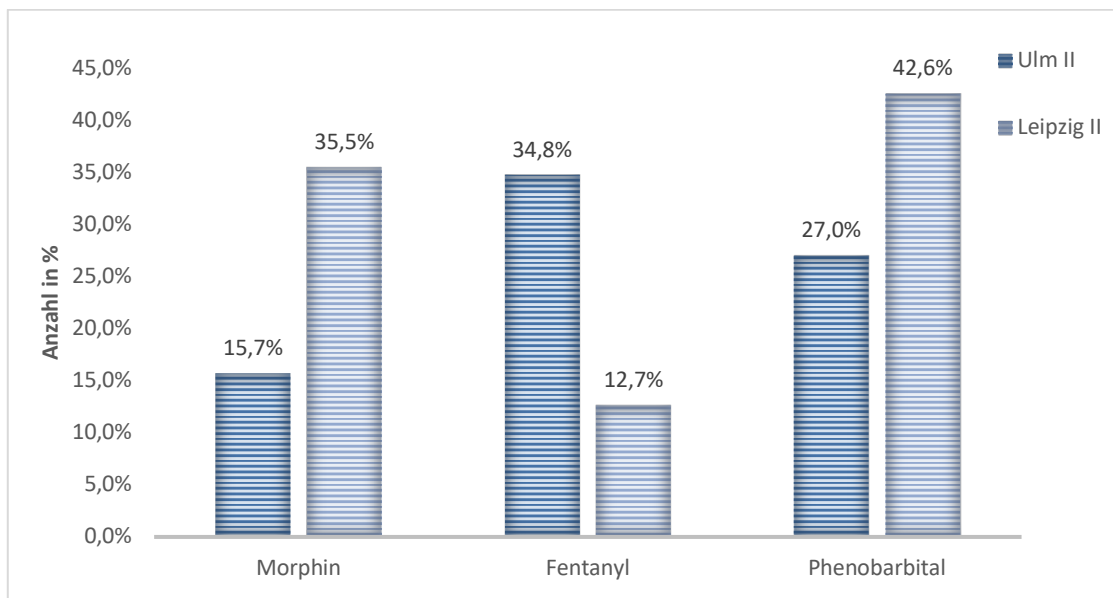


Abbildung 21: Sedierung in den ersten 72 Lebensstunden

Der Vergleich der Mortalität während des Aufenthalts auf der neonatologischen Intensivstation ergab eine ähnliche Anzahl an Todesfällen in den beiden Gruppen.

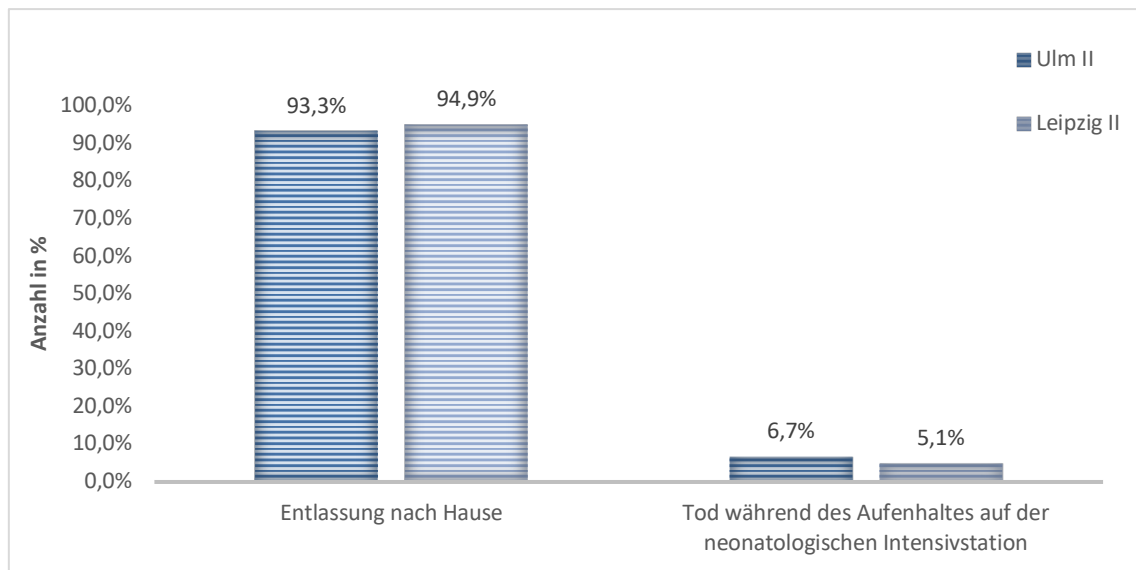


Abbildung 22: Mortalität

3.3.2 Einhaltung Ulmer Maßnahmenkatalog

Der Ulmer Maßnahmenkatalog fasst die im Perinatalzentrum Ulm 2010 eingeführten Veränderungen zusammen, die letztlich aufbauend auf der Einhaltung der weiterhin gültigen Behandlungsstandards zu einer Reduktion der IVH-Inzidenz in Ulm beitragen konnten. Für dieses Kapitel wurden die Einhaltung der einzelnen Maßnahmen in den Perinatalzentren Leipzig und Ulm verglichen.

Für die im Maßnahmenkatalog geforderte abgeschlossene Lungenreife ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,653$). Dieses Ziel wurde in Leipzig II bei 81,0% der erhobenen Patienten erreicht, während es in Ulm II für 78,7% gelang.

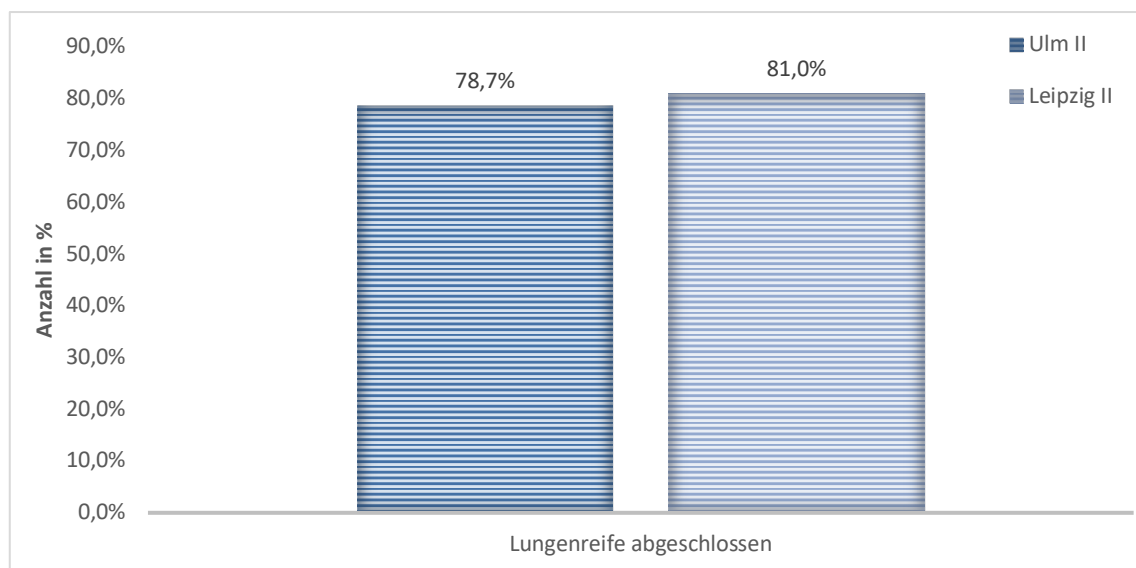


Abbildung 23: Lungenreife

Im Geburtsmodus unterschieden sich die Leipzig II und Ulm II nicht signifikant ($p=0,784$). In beiden Gruppen wurden über 90% der Kinder per Sectio Caesarea entbunden. Der Maßnahmenkatalog forderte bei regelwidriger Lage eine primäre Sectio, sprach aber bei Schädellage nicht von einer generellen Sectioempfehlung für alle Frühgeborenen.

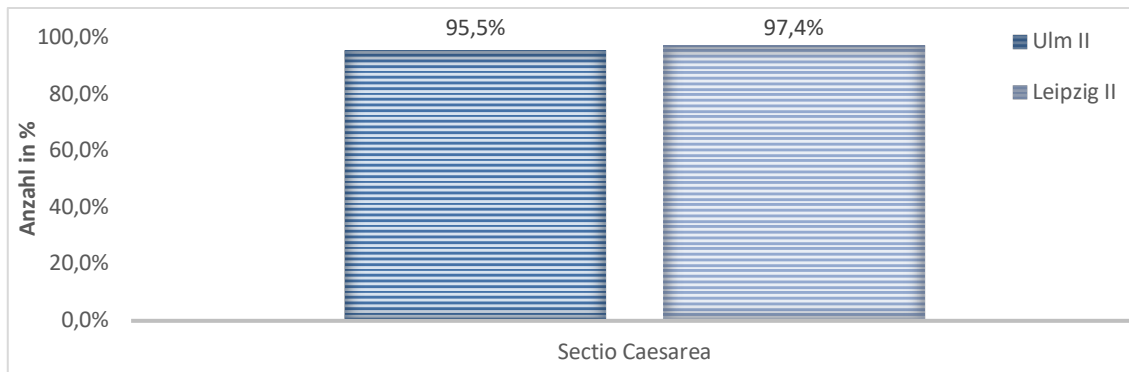


Abbildung 24: Geburtsmodus

Der Ulmer Maßnahmenkatalog forderte Normothermie bei Verlegung der Frühgeborenen auf die neonatologische Intensivstation. Die Überprüfung auf Unterschiede der Körpertemperatur bei Aufnahme ergab einen signifikanten Unterschied ($p<0,001$) zwischen den beiden Gruppen. Die rektal gemessene Temperatur lag in Leipzig II bei Aufnahme auf die neonatologische Intensivstation in 26,9% im hypothermen Bereich unter $36,0^{\circ}\text{C}$, während sie in Ulm II nur bei 11,2% unter diesem Wert lag. Hyperthermie lag in Leipzig II bei Aufnahme nie vor, während die Aufnahmetemperatur in Ulm II in 4,5% über $38,0^{\circ}\text{C}$ lag.

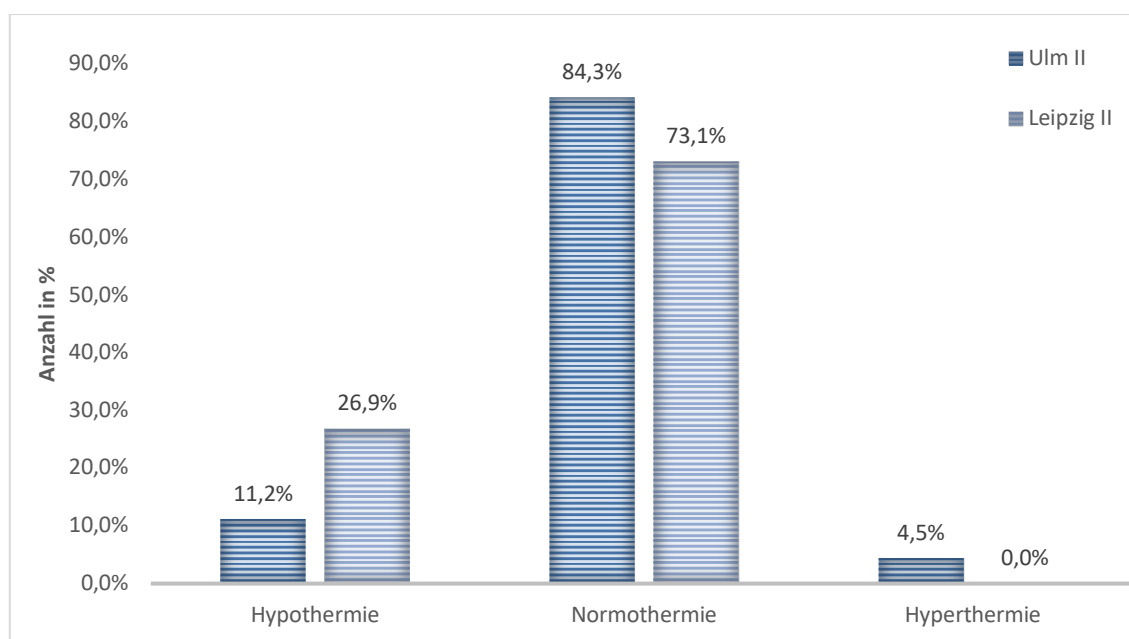


Abbildung 25: postnatale Körpertemperatur

Im Ulmer Maßnahmenkatalog wurde die Vermeidung von postnataler Hypokapnie unter 35 mmHg gefordert. Die Analyse ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Perinatalzentren ($p < 0,001$) und zeigte, dass diese in Leipzig II mit 21,3% häufiger auf als in Ulm II mit 3,5% auftrat.

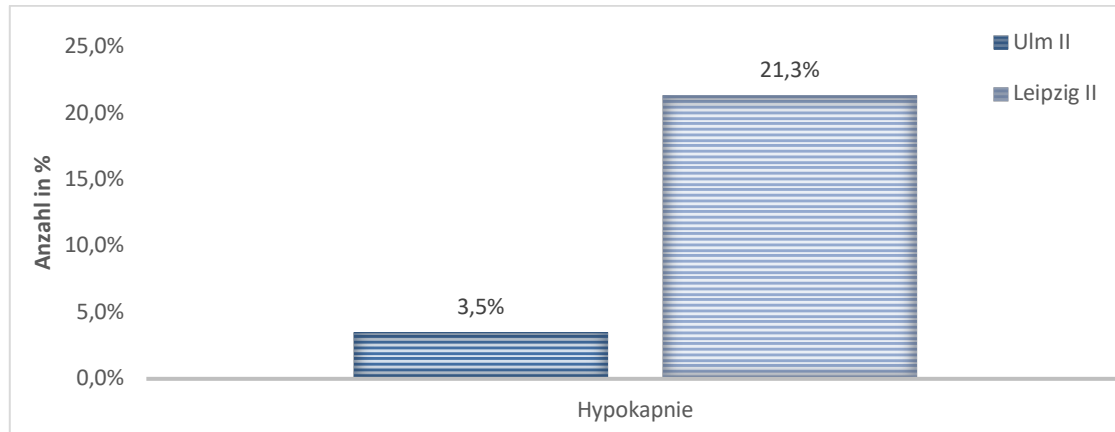


Abbildung 26: postnatale Hypokapnie

Das vom Maßnahmenkatalog postulierte Ziel, Surfactant bei Indikation innerhalb von 30 Minuten nach Indikationsstellung zu verabreichen, wurde in Leipzig II (86,1%) häufiger erreicht als in Ulm II (53,3%). Dieser Unterschied war signifikant ($p = < 0,001$).

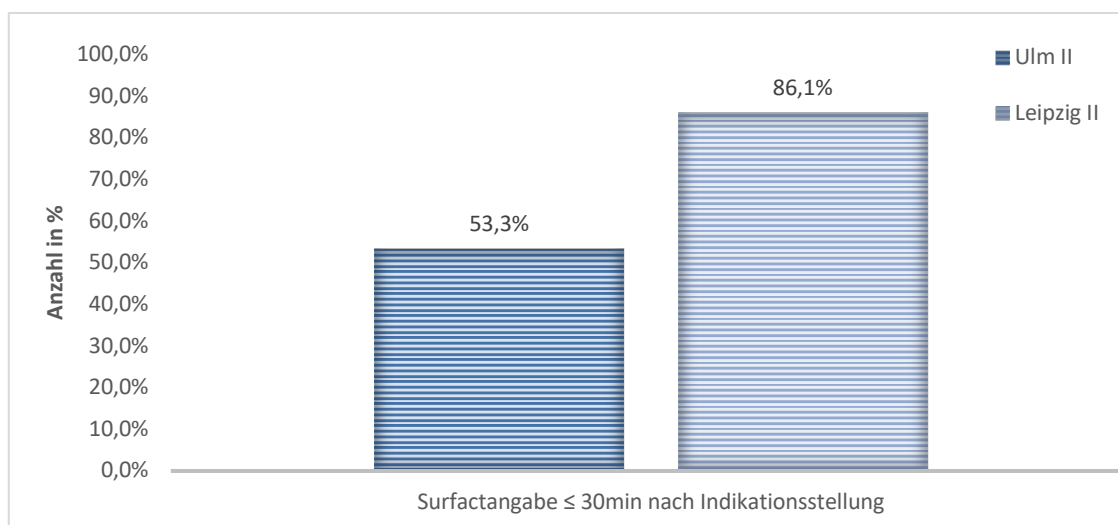


Abbildung 27: Surfactantgabe

In den ersten drei Lebenstagen ergaben sich in Bezug auf anhaltende Hypotension welche der Maßnahmenkatalog als MAD kleiner dem Gestationsalter, über mehr als eine Stunde definierte, kein signifikanter Unterschied ($p = 0,071$). In Leipzig II (24,5%) trat diese etwas seltener als in Ulm II (34,8%) auf.

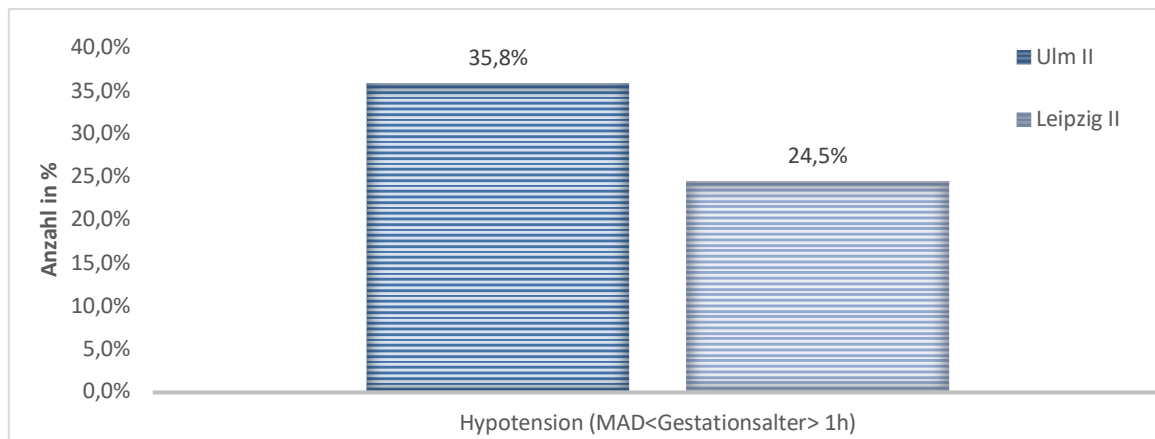


Abbildung 28: Hypotension in den ersten 72 Lebensstunden

Das im Ulmer Maßnahmenkatalog postulierte Ziel einer langsamen postnatalen Volumengabe, die beim Ausbleiben von Hypovolämie- und Hämorrhagiezeichen 15 ml/kg in den ersten 30 Lebensminuten nicht übersteigt, um eine rasche Volumenexpansion und damit einen schnellen ZVD-Anstieg zu verhindern, unterschied sich signifikant ($p < 0,001$). Es wurde in Leipzig II nur in 36,6% der Fälle erreicht, während in Ulm II 97,8% der Kinder geringere Volumenmengen in den ersten 30 Lebensminuten erhielten.

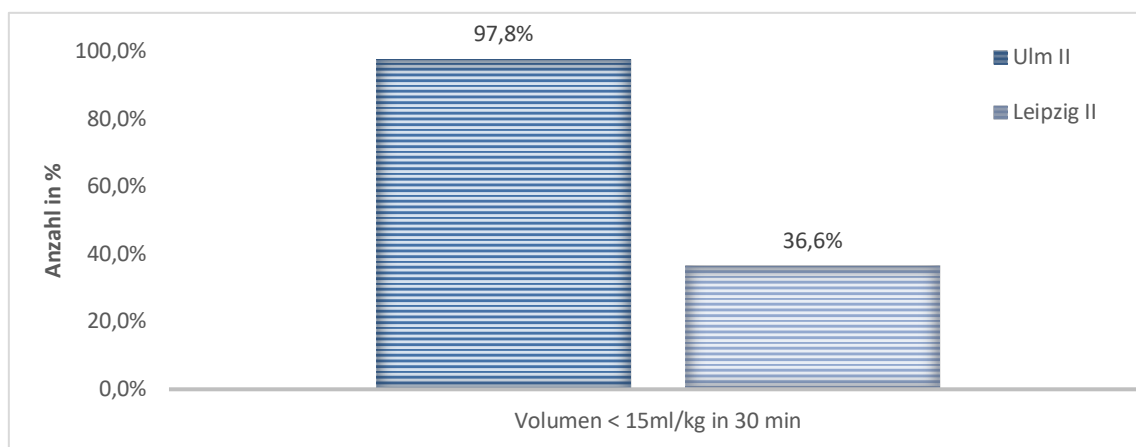


Abbildung 29: Volumengabe in den ersten 30 Lebensminuten

Im Maßnahmenkatalog wurde der restriktive Einsatz von Bikarbonat gefordert. Der Chi-Quadrat-Test zeigte, dass insgesamt in Ulm II innerhalb der ersten 72 Lebensstunden häufiger Bikarbonat verwendet wurde als in Leipzig II ($p < 0,001$). Hierbei unterschied sich die kumulative Dosis dieses Medikamentes in der Gruppe der Kinder, die Bikarbonat erhielten nicht signifikant ($p = 0,585$). Die verwendete Dosis war also in Ulm II (Median 1,5 ml; Varianz 9,88 ml) und Leipzig II (Median 2,00 ml; Varianz 11,44 ml) vergleichbar.

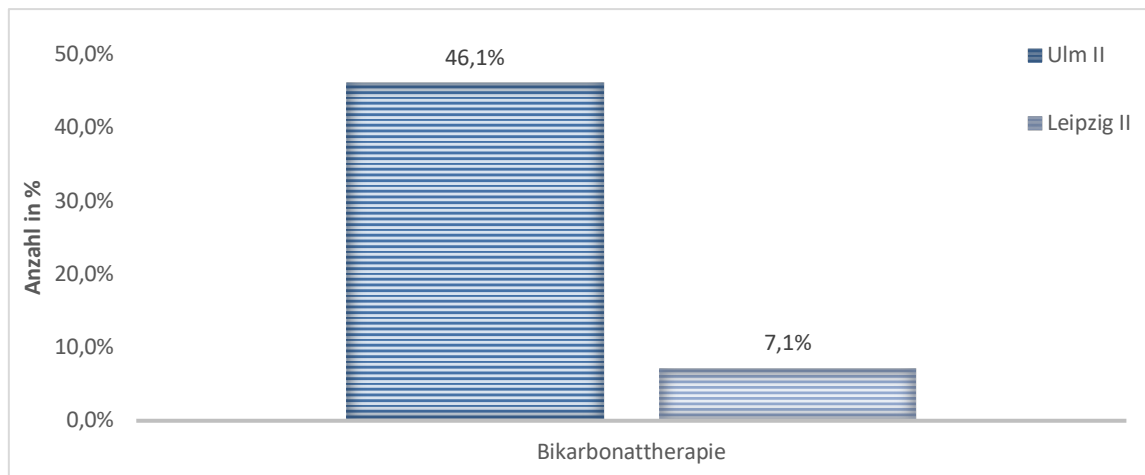


Abbildung 30: Inzidenz der Verwendung von Bikarbonat innerhalb der ersten 72 Lebensstunden

Weiterhin wurde im Ulmer Maßnahmenkatalog erwähnt, dass ein Anwendungsprotokoll für den Einsatz von Blähmanövern bei postnatal insuffizienter Spontanatmung, für sinnvoll erachtet würde. Der Vergleich der Anzahl der Blähmanöver zeigte signifikante Unterschiede ($p < 0,001$). In Leipzig II wurden insgesamt seltener Blähmanöver angewendet als in Ulm II.

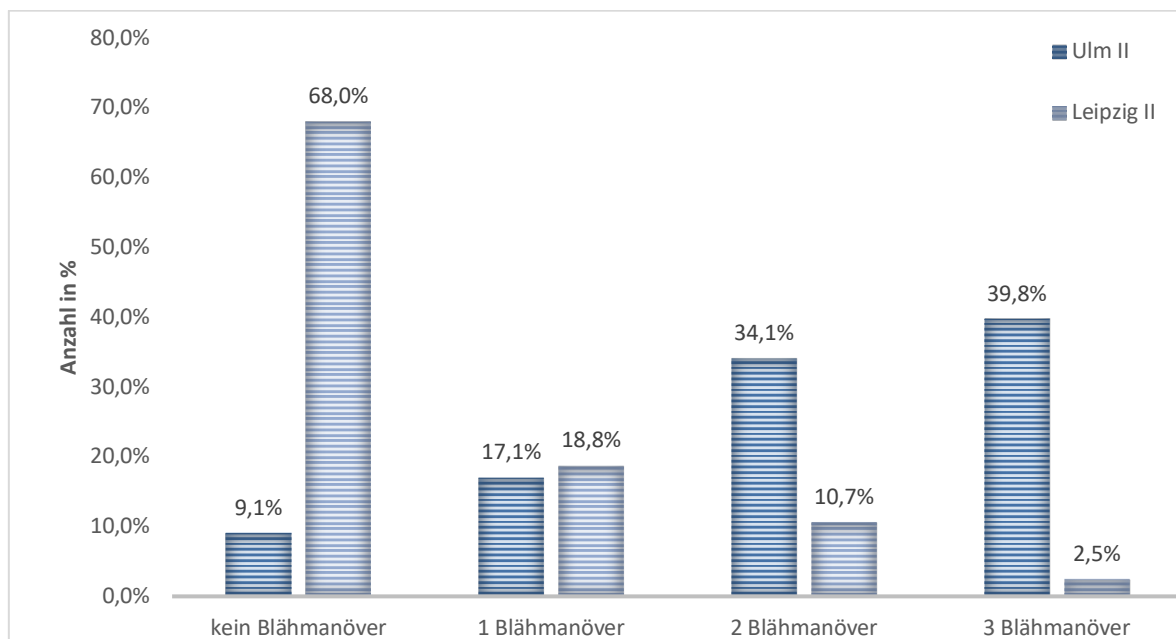


Abbildung 31: Anzahl der Blähmanöver

3.5 IVH-Inzidenz im Vergleich

Um einen Überblick über die IVH-Inzidenz in den beiden Perinatalzentren über den gesamten Beobachtungszeitraum zu erlangen wurde das Auftreten einer Hirnblutung in den Gruppen Ulm I, Ulm II, Leipzig I und Leipzig II analysiert. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst. Als eine schwere IVH wurden alle Blutungen 3. und 4. Grades (nach Papile) definiert.

Tabelle 6: Absolute Anzahl und prozentuale Verteilung der IVH-Inzidenz

	IVH				Schwere IVH			
	Ulm I	Ulm II	Leipzig I	Leipzig II	Ulm I	Ulm II	Leipzig I	Leipzig II
Absolute Anzahl	16	13	25	56	7	4	11	12
Anteil in %	21,1	14,6	21	28,4	9,2	4,5	9,2	6,1

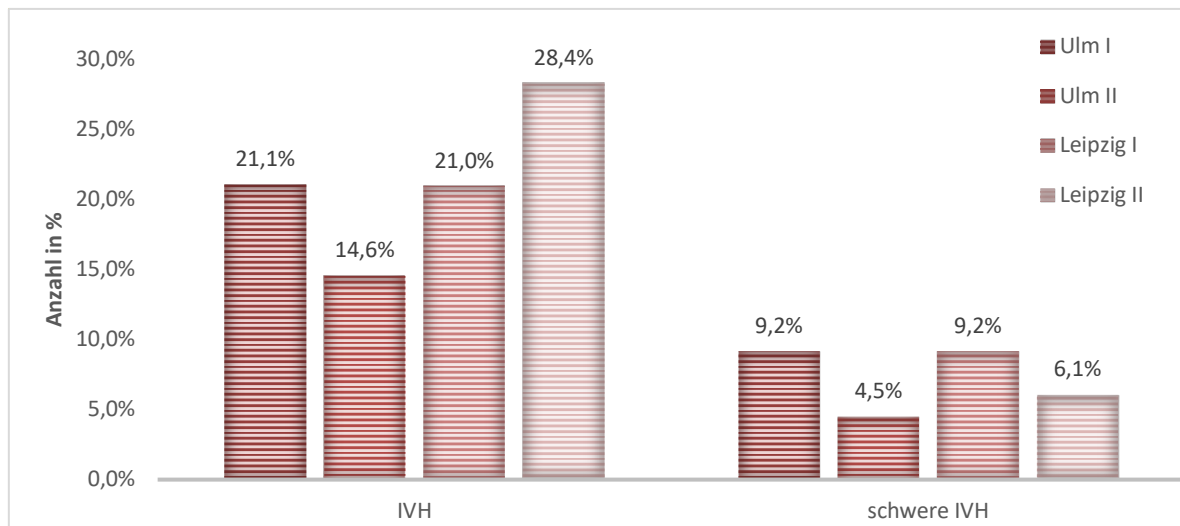


Abbildung 32: IVH-Inzidenz

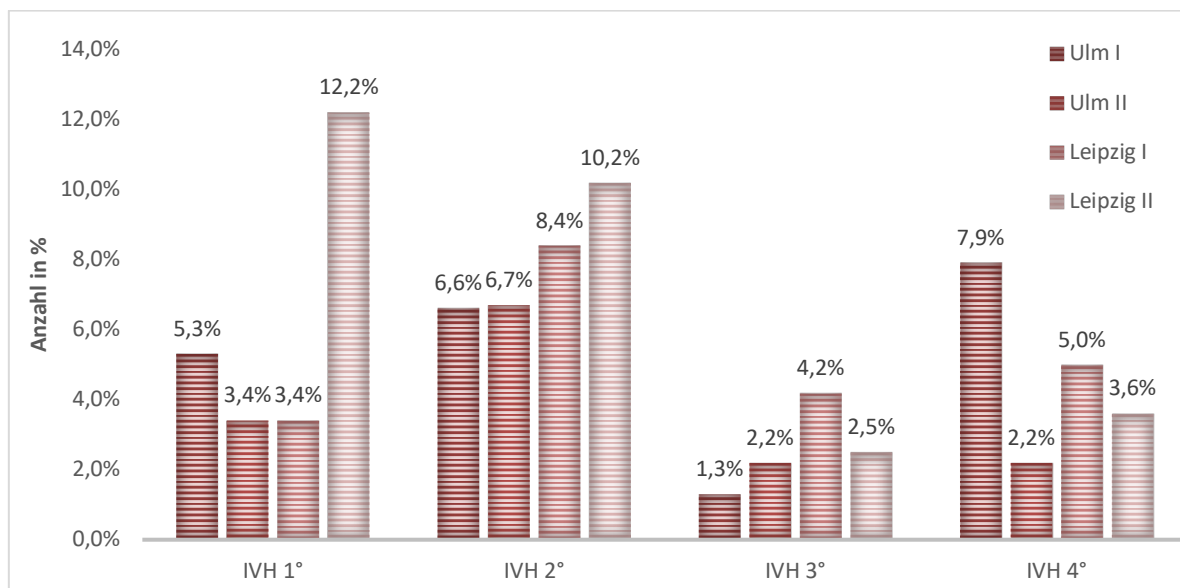


Abbildung 33: IVH-Inzidenz nach Schweregraden

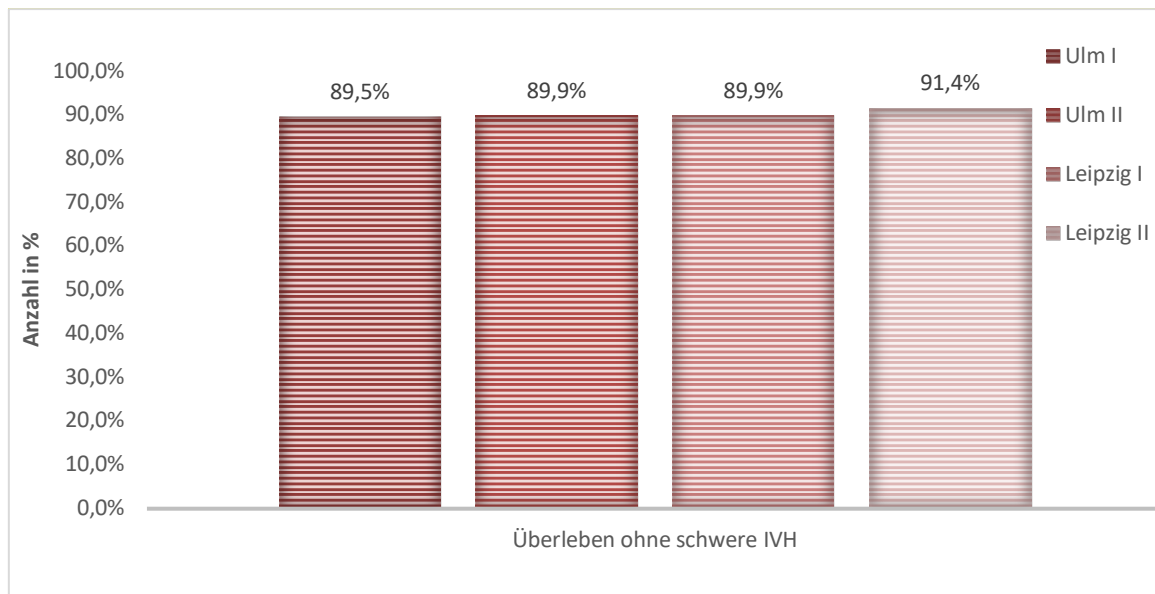


Abbildung 34: Überleben ohne schwere IVH

Für die statistische Testung der Inzidenzunterschiede wurden die Gruppen Leipzig II und Ulm II verglichen. Da in Ulm nach Einführung des Maßnahmenkatalogs eine signifikante Reduktion sowohl der gesamten als auch der schweren IVH-Inzidenz gelang [106], wurde für die Analyse der Inzidenz in Leipzig der gleiche Beobachtungszeitraum gewählt, um eine bessere Vergleichbarkeit sicherzustellen. Bei der Testung auf Unterschiede der Anzahl des Auftretens aller Hirnblutungen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,011$). Allerdings konnte für die schwere IVH ($p=0,586$) und das Überleben ohne eine schwere IVH ($p=0,686$) die Nullhypothese, dass die Gruppen sich nicht unterscheiden, beibehalten werden.

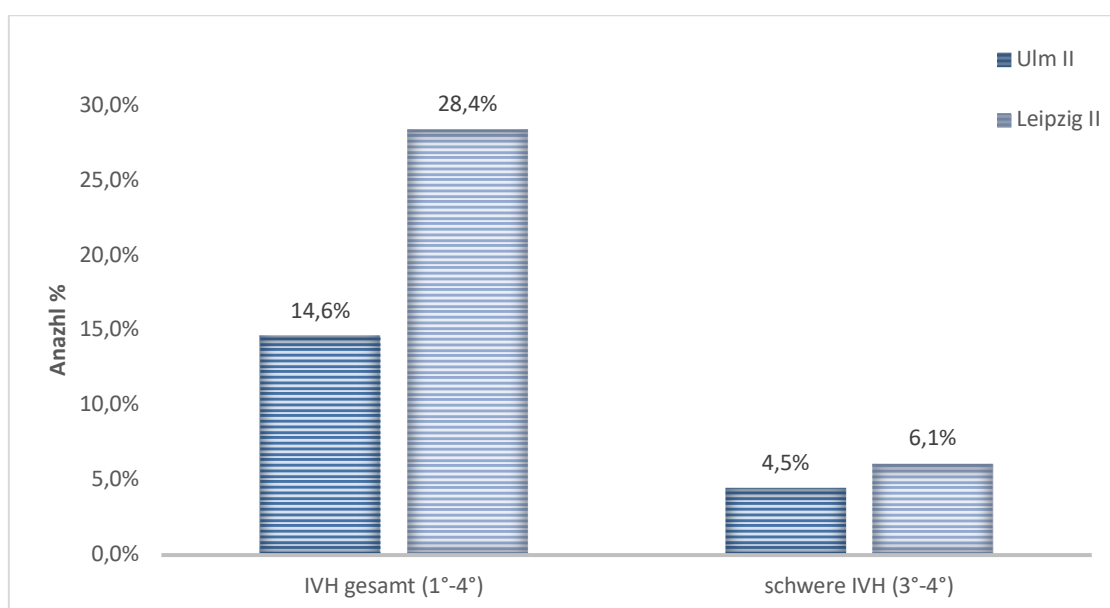


Abbildung 35: IVH-Inzidenz nach Einführung des Maßnahmenkatalogs

3.6 Risikofaktoren für IVH

Es wurden alle in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren für das Auftreten einer IVH, für welche ein kausaler Zusammenhang in mehreren Quellen beschrieben wurde und welche in ausreichender Inzidenz für eine statistische Analyse in den einzelnen Gruppen auftraten, untersucht. Hierbei wurde zuerst ihre Verteilung über den gesamten Beobachtungszeitraum in den Gruppen Ulm I, Ulm II und Leipzig geprüft. Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Inzidenz, mit der die einzelnen Faktoren in Leipzig, Ulm I und Ulm II auftraten und fasst die Ergebnisse der statistischen Tests zur Signifikanz dieser Inzidenzunterschiede zusammen. Die Definition der einzelnen Parameter wurde im Kapitel 2.3 beschrieben.

Tabelle 7: Auftreten einzelner IVH-Risikofaktoren in Leipzig, Ulm I und Ulm II

Risikofaktor (in den ersten 72h)	Leipzig	Ulm I	Ulm II	Vergleich (L, U I, U II)
	prozentuale Verteilung bzw. Median			p-Wert
Gestationsalter	26,3	25,5	26,3	0,001
Therapiebedürftiger PDA	19,3%	X	27%	0,145
Niedriger Apgar	31,8%	46,1%	51,7%	0,001
Nicht vollständige Lungenreife	15,7%	19,7%	17,4%	0,339
AIS	26,6%	28,9%	12,4%	0,013
Vaginale Entbindung	5,4%	5,3%	4,5%	0,946
Surfactant > 30min nach Indikationsstellung	30,1%	46,7%	52,6%	0,001
Invasive Beatmung	75,6%	72,4%	67,4%	0,289
Pneumothorax	1,3%	2,6%	6,7%	0,014
Hypothermie	23,1%	17,3%	10,1%	0,021
Hypotension	10,9%	46,7%	27%	<0,001
Hypertension	56,2%	92,0%	94,4%	<0,001
Hyperkapnie	26,0%	45,3%	32,6%	0,004
Hypokapnie	56,8%	41,3%	49,4%	0,041
Azidose	30,4%	64,0%	56,2%	0,001
Infektion	13,6%	27,6%	21,3%	0,008
Katecholamintherapie	42,1%	63,2%	30,3%	<0,001
Dopamin	9,5%	48,7%	24,7%	<0,001
Dobutamin	38,6%	1,1%	1,3%	<0,001

Anschließend wurde mittels univariater logistischer Regression überprüft, welche Faktoren für die gemeinsam getesteten Ulmer und Leipziger Daten sich als Risikofaktoren für IVH bestätigen ließen.

Tabelle 8: Ergebnisse der univariaten Testung der Risikofaktoren für IVH

Risikofaktor (in den ersten 72 Lebensstunden)	Gemeinsame Testung aller Frühgeborenen (Ulm und Leipzig)		
	p-Wert	OR	95% KI
Gestationsalter	<0,001	0,741	[0,645; 0,842]
Therapiebedürftige PDA	0,298		
Niedriger Apgar	<0,001	2,997	[1,938; 4,642]
fehlende oder nicht abgeschlossene Lungenreife	0,05	2,094	[1,245; 3,523]
AIS	0,753		
Vaginale Entbindung	0,268		
Surfactant >30min postpartal	0,273		
Invasive Beatmung	<0,001	3,669	[1,937; 6,947]
Pneumothorax	<0,001	10,93	[2,905; 41,128]
Hypothermie	0,091		
Hypotension	0,115		
Hypertension	0,004	0,525	[0,337; 0,818]
Hyperkapnie	<0,001	2,661	[1,71; 4,139]
Hypokapnie	0,716		
Azidose	<0,001	2,218	[1,44; 3,418]
Infektion	0,151		
Katecholamintherapie	<0,001	2,419	[1,566; 3,738]
Dopamin	0,001	2,226	[1,372; 3,722]
Dobutamin	0,004	1,952	[1,235; 3,087]
Universitätsklinik Leipzig	0,047	1,616	[1,006; 2,596]

Durch die univariate Analyse zeigte sich, dass die Faktoren Gestationsalter, niedriger Apgar, invasive Beatmung, Pneumothorax, Hypertension, Hyperkapnie, Azidose, Katecholamintherapie, Dopamin, Dobutamin und die Geburt in Leipzig für die gemeinsam getesteten Leipziger und Ulmer Daten signifikant einen Einfluss auf das Risiko für das Auftreten einer IVH darstellten. Um diesen Einfluss zu überprüfen, wurden anschließend diese Faktoren mittels multivariater logistischer Regression gemeinsam auf ihren Einfluss auf das Risiko einer IVH getestet.

Tabelle 9: Ergebnisse der multivariaten Testung der Risikofaktoren für IVH

Risikofaktor (in ersten 72 Lebensstunden)	Gemeinsame Testung aller Frühgeborenen (Ulm und Leipzig)		
	p-Wert	OR	95% KI
Gestationsalter	0,013	0,81	[0,688; 0,956]
Niedriger Apgar	0,011	2,019	[1,177; 3,464]
fehlende oder nicht abgeschlossene Lungenreife	0,012	2,203	[1,194; 4,068]
Invasive Beatmung	0,727	1,142	[0,542; 2,405]
Pneumothorax	0,004	9,56	[2,091; 43,706]
Hypertension	0,318	0,757	[0,439; 1,306]
Hyperkapnie	0,01	2,11	[1,193; 3,733]
Azidose	0,425	1,284	[0,695; 2,374]
Katecholamintherapie	0,072	2,303	[0,93; 5,707]
Dopamin	0,101	1,953	[0,878; 4,342]
Dobutamin	0,12	0,479	[0,189; 1,21]
Universitätsklinik Leipzig	<0,001	5,648	[2,346; 13,593]

Die Ergebnisse des multivariaten Modells zeigen, dass ein niedriger Apgar (OR 2,019; KI [1,177; 3,464]), eine fehlende oder nicht abgeschlossene Lungenreife (OR 2,203; KI [1,194; 4,068]), das Auftreten eines Pneumothorax (OR 9,56; KI [2,091; 43,706]) und das Auftreten von Hyperkapnie in den ersten 72 Lebensstunden (OR 2,11; KI [1,193; 3,733]) das Risiko für das Auftreten einer IVH signifikant erhöhen. Das Gestationsalter hat einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung einer Hirnblutung. Hierbei sinkt das Risiko mit jeder weiteren Woche, die die Frühgeburt hinausgezögert werden kann, um den Faktor 0,81 (KI [0,688; 0,956]).

Die Risikofaktoren PDA, AIS, vaginale Entbindung, Surfactantgabe später als 30 Minuten nach der Geburt, invasive Beatmung, Hypothermie, Hypotension, Hypertension, Hypokapnie, Azidose, Infektion, eine Katecholamintherapie im Allgemeinen und eine Dobutamin- und Dopamingabe im Besonderen ließen sich mit den für diese Arbeit erhobenen Daten nicht als solche bestätigen.

Die Gruppenzugehörigkeit, also die Frage, ob ein Kind in Leipzig oder in Ulm behandelt wurde, hatte einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer IVH. Das Risiko ist für

in Leipzig behandelte Kinder höher (OR 5,648; KI [2,346; 13,593]) als für die in Ulm therapierten.

4 Diskussion

Der statistische Vergleich der allgemeinen IVH-Inzidenz zeigte, dass sich das Auftreten von Hirnblutungen nach Einführung des Maßnahmenkatalogs sich zwischen Ulm II und Leipzig II signifikant unterschied. Allerdings konnte für die alleinige Testung der schweren IVH kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden. Damit wurde die in der Einleitung aufgestellte Hypothese, dass sich die IVH-Inzidenz zwischen den beiden Neonatalzentren unterscheidet, teilweise bestätigt.

Die zweite Hypothese, dass zwischen den beiden Universitätskliniken Unterschiede in der Anwendung von Behandlungsstandards bestehen, konnte durch die vorliegende Analyse bestätigt werden. In beiden Neonatalzentren könnte bei verschiedenen Punkten noch eine Anpassung des klinischen Managements vorgenommen werden. So könnte in Leipzig möglicherweise durch Vermeidung von postnataler Hypothermie und Hypokapnie, eine langsamere postnatale Volumengabe sowie durch eine großzügigere Indikationsstellung der Anwendung postnataler Blähmanöver die IVH-Inzidenz positiv beeinflusst werden [106].

Zur Beantwortung der Frage, welche in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren für IVH sich mit den Leipziger und Ulmer Daten bestätigen ließen, wurde eine logistische Regression durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass die Faktoren niedriges Gestationsalter, niedriger Apgar, fehlende oder nicht abgeschlossene Lungenreife, Pneumothorax und Hyperkapnie das Risiko für das Auftreten einer Hirnblutung steigerten. Diese Ergebnisse lassen eine gute Qualität der erhobenen Daten erkennen, da sich international als gesichert geltende IVH-Risikofaktoren, welche in zahlreichen Studien mit größeren Fallzahlen bestätigt wurden, wie eine fehlende oder nicht abgeschlossene Lungenreife [15, 17, 25, 105, 138, 139, 7, 102], ein Pneumothorax [8, 30] oder ein niedriges Gestationsalter [92, 44, 77, 7, 129], mit der Leipziger und Ulmer Datenerhebung als Risikofaktoren bestätigen ließen.

4.1 Einordnung der Ergebnisse und Schlussfolgerungen

4.1.1 Umsetzung von Behandlungsstandards

Die detaillierte Analyse der Verteilung der einzelnen Punkte der Ulmer Behandlungsstandards und des Ulmer Maßnahmenkataloges in Leipzig und Ulm könnte möglicherweise zu einer Reduktion der Hirnblutungsrate in beiden Neonatalzentren beitragen. Die statis-

tische Analyse ergab, dass in Leipzig weniger Blähmanöver im Kreißsaal eingesetzt wurden als in Ulm und dass häufiger intubiert und maschinell beatmet wurde. Das postnatale Blähen kann in Kombination mit einer Surfactantgabe und einer nasaler CPAP-Atemunterstützung eine Alternative zur primären Intubation und invasiven Beatmung im Kreißsaal darstellen [71, 70]. Hierbei scheint die Anwendung von Blähmanövern aber nur bei Frühgeborenen, die eine eigene Spontanatmung aufweisen, einen positiven Effekt auf die postnatale Adaptation der Lunge zu haben [119]. Da eine maschinelle Beatmung den zentral venösen Druck erhöhen kann und dadurch einen Risikofaktor für die Entstehung einer IVH darstellt [30], wurde folgende Hypothese formuliert: In Leipzig könnte der vermehrte Einsatz von Maßnahmen wie das postnatale Blähmanöver zur Senkung der Intubationsrate und damit zur Reduktion der Hirnblutungsrate führen.

Eine postnatale Hypokapnie trat in Leipzig ebenfalls häufiger auf als in Ulm. Auch diese konnte in der Literatur eindeutig als Risikofaktor für das Entstehen einer IVH identifiziert werden [92, 129, 43]. Eine mögliche Erklärung für das häufigere Auftreten in Leipzig könnte sein, dass hier bei der Erstversorgung im Kreißsaal häufiger primär intubiert wurde, während in Ulm mehr Kinder mit CPAP oder pharyngealer Beatmung stabilisiert werden konnten. Hierbei gilt zu bedenken, dass Intubation und maschinelle Beatmung das Risiko für Hypokapnie erhöhen [43, 113]. Beim Vergleich des Beatmanagements zeigte sich weiterhin, dass in Leipzig im Verlauf der ersten drei Lebenstage deutlich häufiger extubiert wurde als in Ulm. Die in Leipzig höheren primären Intubationsraten im Kreißsaal scheinen zu erklären, dass sekundär in den ersten Lebenstagen mehr Frühgeborene extubiert wurden. Hierbei gilt aber zu bedenken, dass eine Extubation und vor allem eine eventuell erforderliche Re-Intubation mit einem erheblichen Stress für die Frühgeborenen verbunden ist, was das Risiko für Fluktuationen des zerebralen Blutflusses und damit für das Auftreten einer IVH erhöhen kann [8]. Auf der anderen Seite konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass eine nichtinvasive Beatmung die Rate der BPD reduzieren kann [71] und die Extubation einen protektiven Faktor für die Entstehung einer IVH darstellt [56]. Es gilt daher, diese beiden Faktoren bei der Entscheidung zur Extubation innerhalb der ersten Lebenstage gegeneinander abzuwägen. Weiterhin lagen sowohl eine milde, als auch eine moderate bis schwere BPD, die als erhöhter Sauerstoffbedarf nach dem 28. Lebenstag bzw. nach dem Abschluss der rechnerisch 36. SSW definiert wurden, in Leipzig II geringfügig häufiger vor als in Ulm II, was mit der höheren Intubationsrate zusammenhängen könnte. Die Einteilung nach dieser Definition war jedoch stark vom klinischen Management und dem ohne Intervention tolerierten minimalen Sau-

erstoffpartialdrucks (pO_2) abhängig [62], sodass nicht sicher von einer gleichen Anwendung der Kriterien in beiden Zentren ausgegangen werden kann. Eine bessere Vergleichbarkeit der BPD-Inzidenz würde folgende vom Neonatal Research Network geforderte Definition ermöglichen: Eine BPD liegt vor, wenn ein Bedarf der Sauerstoffsupplementierung in der 36. SSW besteht, um eine SpO_2 über 90% sicherzustellen [62, 130]. Da die für diese Arbeit erhobenen Daten die Anwendung dieser Definition nicht ermöglichten, wurde der geringfügige Unterschied der BPD-Inzidenz zwischen beiden Neonatalzentren als begrenzt aussagekräftig eingeschätzt.

Ein dritter Faktor aus dem Ulmer Maßnahmenkatalog, bei dem in Leipzig möglicherweise noch Verbesserungsbedarf besteht, ist die postnatale Hypothermie, die in Leipzig signifikant häufiger vorlag als in Ulm. Da diese einen in der Literatur beschriebenen Risikofaktor für IVH darstellt [92], wurde postuliert, dass in Leipzig noch konsequenter auf eine ausreichenden postnatalen Wärmeschutz zur Prävention von Hypothermie geachtet werden muss. Um dies sicherzustellen, sollte postnatal mit möglichst geringem Zeitverlust bei allen ELBW Frühgeborenen ein okklusives Einschlagtuch angelegt werden [113, 76].

Ähnlich verhält es sich mit der im Maßnahmenkatalog geforderten langsamen Volumengabe, die 15ml/kg innerhalb der ersten 30 Minuten nach der Geburt nicht überschreiten sollte, wenn keine Hypovolämie- oder Hämorrhagiezeichen vorliegen. In Ulm wurde diese langsame Volumengabe konsequenter umgesetzt als in Leipzig. Da eine rasche Volumenexpansion zu einem ZVD-Anstieg führen kann, welcher ein IVH-Risiko darstellt [8, 30], könnten die Frühgeborenen in Leipzig bei Abwesenheit von Kontraindikationen möglicherweise von einer langsameren Volumensubstitution profitieren.

Auch in Ulm könnte sich die konsequentere Umsetzung einiger Punkte des Maßnahmenkataloges möglicherweise positiv auf die IVH-Inzidenz auswirken. So wurde das im Maßnahmenkatalog festgelegte Ziel, Surfactant nach Indikationsstellung innerhalb von 30 Minuten zu verabreichen, hier seltener als in Leipzig erreicht. Mehrere Untersuchungen konnten nachweisen, dass bei ELBW-Frühgeborenen eine prophylaktische postnatale Surfactantgabe die Inzidenz des Atemnotsyndroms senkt [113, 112, 65], welches seinerseits einen bewiesenen Risikofaktor für IVH darstellt [8, 77, 63, 3, 129]. Daher wurde die Schlussfolgerung postuliert, dass die in Ulm geborenen ELBW-Frühgeborenen von einer noch konsequenteren raschen prophylaktischen Surfactantgabe profitieren könnten. Des Weiteren wurde in Ulm signifikant häufiger mit Bikarbonat therapiert als in Leipzig. Der Ulmer Maßnahmenkatalog legt eine restriktive Verwendung von Bikarbonat fest, da mehrere Studien nachweisen konnten, dass eine hohe Bikarbonatdosis einen Risikofaktor für

die Entstehung einer IVH darstellt [8, 77, 63, 3, 129]. Obgleich sich beim Vergleich der verwendeten Dosierungen kein Unterschied zwischen den beiden Zentren zeigte, könnten die ELBW-Frühgeborenen in Ulm möglicherweise von einer noch strengeren Indikationsstellung zur Bikarbonattherapie profitieren.

In beiden Neonatalzentren wurde in über 90% der Fälle als Geburtsmodus die Sectio Caesarea gewählt. Da die vaginale Entbindung bei ELBW-Frühgeborenen als Risikofaktor für Hirnblutungen beschrieben wurde [92, 44, 77, 7, 129], wurde dieses Ergebnis als positiv gewertet. Ähnlich verhält es sich mit der maternalen Glucocorticoidgabe zur fetalen Lungenreifeinduktion. Diese konnte bei der überwältigenden Mehrheit der Frühgeborenen (Leipzig II in 81%, Ulm II in 79%) vor der Geburt abgeschlossen werden. In der Literatur finden sich für vergleichbare Kollektive deutlich geringere Erfolgszahlen. Eine Studie der Charité Berlin von Obladen et al. beschrieb beispielsweise eine abgeschlossene Lungenreife bei 67% der an der Charité behandelten ELBW-Frühgeborenen [92]. Der Zusammenhang zwischen einer fehlenden oder nicht abgeschlossene Lungenreife und einer IVH konnte in zahlreichen Studien zweifelsfrei belegt werden [15, 17, 25, 105, 138, 139, 7, 102].

4.1.2 IVH-Inzidenz im Vergleich

Obgleich die Betrachtung der prozentualen Verteilung der allgemeinen IVH-Inzidenz zwischen den beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied ($p=0,011$) ergab, konnte dieser bei der alleinigen Betrachtung der schweren IVH nicht bestätigt werden ($p=0,686$). Auch für den von beiden Neonatalzentren angestrebten Endpunkt des Überlebens ohne schwere IVH zeigte die Analyse keine Unterschiede auf ($p=0,686$). Obgleich also die Analyse ergab, dass in Leipzig II insgesamt häufiger Hirnblutungen auftraten als in Ulm II, konnten für schwere Blutungen kein Unterschied aufgezeigt werden. Da aber besonders diese in zahlreichen internationalen Untersuchungen zu schwerwiegenden lebenslangen Folgen der motorischen und kognitiven Entwicklung der ehemaligen Frühgeborenen führten [2, 23, 51, 127, 37], während die neurologische Entwicklung bei Frühgeborenen mit leichter IVH keine Unterschiede zur Entwicklung von Frühgeborenen ohne IVH aufzeigte [100], wurde die ähnlichen Inzidenzen der schweren IVH in Leipzig und Ulm als wichtigstes Ergebnis für den Vergleich der IVH-Inzidenz der beiden Zentren gewertet.

In der Literatur findet sich für ELBW-Frühgeborene eine allgemeine IVH-Inzidenz von 25-35% [110, 1]. Die Angaben zur Inzidenz schwerer IVH bei Frühgeborenen mit einem

Geburtsgewicht unter 1000g variieren zwischen 3,4-13% [45, 1, 129, 92]. Damit liegt die allgemeine IVH-Inzidenz in Leipzig II (28,4%) und Ulm II (14,6%) im unteren Bereich der Angaben aus vergleichbaren Untersuchungen. Besonders die schwere IVH trat in Leipzig (6,1%) und Ulm II (4,5%) vergleichsweise seltener auf als in anderen klinischen Studien. Sowohl im Perinatalzentrum in Leipzig als auch in Ulm lag demnach nach Einführung des Maßnahmenkatalogs die IVH-Inzidenz in einem vergleichsweise niedrigen Bereich.

Die Tatsache, dass in Leipzig beim Vergleich der Gruppen Leipzig I und Leipzig II die allgemeine IVH-Inzidenz vermeintlich von 21% auf 28,4% angestiegen zu sein scheint, könnte mit der technischen Verbesserung der Sonographiegeräte im Beobachtungszeitraum begründet werden. Mit modernen Geräten können auch sehr kleine Befunde am Plexus Choroideus entdeckt und als leichtgradige Hirnblutungen eingestuft werden, welche mit älteren Modellen möglicherweise unentdeckt blieben. So zeigte sich in der alleinigen Betrachtung der Inzidenz der IVH 1° ein Anstieg von 3,4% (Leipzig I) auf 12,2% (Leipzig II). Bei der Betrachtung der schweren IVH kam es in Leipzig hingegen zu einer Reduktion von 9,2% (Leipzig I) auf 6,1% (Leipzig II) über den Beobachtungszeitraum. Hierfür ist möglicherweise eine Veränderung im therapeutischen Management bei der Entdeckung einer Hirnblutung mitverantwortlich. Wie in Kapitel 1.1.4. beschrieben wurde werden Frühgeborene, bei denen in den ersten Lebenstagen eine IVH entdeckt wird, in Leipzig seit 2009 neben FFP zusätzlich mit aFVII behandelt. Diese therapeutische Methode befindet sich aktuell noch in einem experimentellen Stadium. Die diesbezüglich in Leipzig erhobenen Daten wiesen bei kleiner Fallzahl aber daraufhin, dass die Progression von leichten zu schweren Hirnblutungen mit der zusätzlichen Gabe von aFVII reduziert werden kann. Dieser vermutete positive Einfluss der Therapie mit aFVII könnte einen Einfluss darauf gehabt haben, dass trotz vermeintlicher Zunahme der Inzidenz der leichten IVH zwischen Leipzig I und II die Anzahl der schweren Hirnblutungen rückläufig war.

4.1.3 Inzidenz der IVH-Risikofaktoren

Mit den gemeinsam getesteten Daten aus Leipzig und Ulm ließen sich die in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren niedriges Gestationsalter, niedriger Apgar, fehlende oder nicht abgeschlossene Lungenreife, Pneumothorax und Hyperkapnie bestätigen. Die Analyse der Verteilung dieser Risikofaktoren zwischen Leipzig und Ulm zeigte weitere Unterschiede. Deren Berücksichtigung könnte möglicherweise dazu beitragen, das klinische

Management zur IVH-Prävention in den beiden Neonatalzentren weiter zu optimieren und so die IVH-Inzidenz zu senken. Da die multivariate Analyse weiterhin ergab, dass für die in Leipzig behandelten Frühgeborenen das Risiko des Auftretens einer IVH höher, als für die in Ulm behandelten Kinder war (OR 4,339; KI [1,859; 10,41]), könnte besonders Leipzig von diesem detaillierten Vergleich profitieren.

Auftreten der bestätigten Risikofaktoren in Ulm und Leipzig

In Bezug auf das Gestationsalter zeigte sich ein durchschnittlich niedrigerer Mittelwert in der Gruppe Ulm I als in Ulm II und Leipzig. Da ein niedriges Gestationsalter einen eindeutig gesicherter Risikofaktor für die Entstehung einer IVH darstellt [92, 44, 77, 7, 129], welcher durch die Neonatologie nicht beeinflussbar ist, sollten Schlussfolgerungen über die IVH-Inzidenz und deren Ursachen in der Gruppe Ulm I nur mit besonderer Vorsicht und unter Berücksichtigung des durchschnittlich niedrigeren Gestationsalters der Frühgeborenen dieser Gruppe getätigt werden.

Der in der Literatur beschriebene Risikofaktor eines niedrigen Apgars [129, 41], welcher sich in der vorliegenden Untersuchung bestätigen ließ, unterschied sich in der Inzidenz zwischen den drei Gruppen. Dabei trat er in Ulm II am häufigsten auf und in Leipzig am seltensten. Hieraus wurde die Hypothese abgeleitet, dass die Ulmer Frühgeborenen in den ersten postnatalen Minuten ein höheres Risiko für die Entwicklung einer IVH aufwiesen. Auch der beschriebene und durch die vorliegende Analyse bestätigte Risikofaktor Pneumothorax [8, 30] trat am häufigsten in Ulm II auf, wobei die Inzidenz trotz signifikantem Unterschied in allen drei Gruppen sehr gering war. Es könnte spekuliert werden, dass die in der Gruppe Leipzig II beobachtete häufigere Extubation in den ersten drei Lebenstagen zu der geringeren Inzidenz in der Gruppe Leipzig beitrug.

In Bezug auf den in der Literatur beschriebenen IVH-Risikofaktor Hyperkapnie [3, 61, 129], der sich auch durch die vorliegende Analyse bestätigen ließ, weist Leipzig die niedrigste Inzidenz auf. Hierzu wurde die Hypothese aufgestellt, dass die seltener auftretende Hyperkapnie auf die höhere primäre Intubationsrate in der Gruppe Leipzig im Vergleich zu Ulm I und II (s. 3.6) zurückzuführen ist. Dies zeigt einen Konflikt in den Bemühungen der Reduktion des Risikos für IVH für das Perinatalzentrum Leipzig auf. Auf der einen Seite stellt die invasive Beatmung von Frühgeborenen einen Risikofaktor für die Entstehung einer IVH dar [8, 30], sodass eine frühzeitige Extubation bzw. ein primär nicht invasives Beatmungsverfahren als Schutzfaktor für das Entstehen einer Hirnblutung anzusehen ist. Auf der anderen Seite ist der Kohlendioxidpartialdruck bei nicht invasiv beatmeten Frühgeborenen schlechter steuerbar als bei invasiv beatmeten, was zu kurzzeitigen

Hyperkapnien führen kann, welche einen Risikofaktor für das Auftreten einer Hirnblutung darstellt [3].

Der als gesichert geltende Risikofaktor der fehlenden oder nicht abgeschlossenen Lungenreife [15, 17, 25, 105, 138, 139, 7, 102] unterschied sich nicht zwischen den drei Gruppen. Sowohl in Leipzig als auch in den beiden Ulmer Gruppen konnte die Lungenreife in über 80% der Fälle vor der Geburt abgeschlossen werden. Dass eine abgeschlossene Lungenreife die wichtigste pränatale Maßnahme zur Prävention einer IVH darstellt, konnten zahlreiche Studien zeigen [15, 17, 25, 105, 138, 139, 7, 102]. Diese prozentuale Verteilung unterstrich das in 4.1.1 beschriebene positive Ergebnis aus dem Vergleich der Gruppen Ulm II und Leipzig II. Es zeigte sich, dass in beiden Neonatalzentren sehr große Anstrengungen zur Komplettierung der Lungenreifeinduktion unternommen wurden.

Inzidenz der nicht bestätigten Risikofaktoren in Ulm und Leipzig

Auch unter den in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren, welche anhand der vorliegenden Daten nicht bestätigt werden konnten, zeigten sich Unterschiede in Bezug auf das Auftreten in den Gruppen Leipzig, Ulm I und Ulm II. Der in der Literatur beschriebene Risikofaktor Amnioninfektionssyndrom [92, 44, 77, 7, 129] trat in Ulm I am häufigsten auf. Die Tatsache, dass auch der vorzeitige Blasensprung in dieser Gruppe am häufigsten vorkam, scheint dieses Ergebnis zu erklären. Sowohl Hypo- als auch Hypertension konnten in zahlreichen Studien als IVH-Risikofaktoren identifiziert werden [92, 44, 77, 7, 129]. Beide traten in Ulm I am häufigsten und in Leipzig am seltensten auf. Eine nosokomiale Infektion innerhalb der ersten Lebenstage der Frühgeborenen stellt ebenfalls einen in der Literatur beschriebenen Risikofaktor dar [92, 44, 77, 7, 129] und trat in Ulm I am häufigsten und in Leipzig am seltensten auf. Aus diesen Ergebnissen könnte die Schlussfolgerung abgeleitet werden, dass die Wichtigkeit der frühzeitigen Intervention bei Blutdruckschwankungen in Ulm vor der Erarbeitung des Maßnahmenkataloges noch unterschätzt wurde.

Eine Katecholamintherapie wurde am häufigsten in Ulm I durchgeführt. Hierbei fiel bei der Wahl des Präparates auf, dass Dopamin in den drei Gruppen unterschiedlich häufig verwendet wurde, wobei es in Ulm I am häufigsten (48,7%), in Ulm II in 24,7% der Fälle und in Leipzig nur in 9,5% der Fälle zum Einsatz kam. Im Gegensatz dazu wurde in Leipzig am häufigsten Dobutamin eingesetzt. Die Gabe von Dopamin wurde in der Literatur als möglicher Risikofaktor für die Entstehung einer IVH beschrieben [69, 66, 90], ließ sich aber mit den erhobenen Daten nicht bestätigen. Ob die primäre Dobutamintherapie im Vergleich zu Dopamin einen positiven Einfluss auf die IVH-Inzidenz hat, konnte

in aktuellen Untersuchungen nicht sicher geklärt werden [39], sodass eine prinzipielle Empfehlung für die Verwendung eines bestimmten Katecholamins bei Hypotension auch durch die vorliegende Untersuchung nicht gegeben werden kann.

Keine Unterschiede zwischen den drei Gruppen fanden sich bei der Inzidenz der in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren des therapiebedürftigen PDA [8, 77, 63, 3, 129], und der Azidose [92]. Hieraus könnte abgeleitet werden, dass in Bezug auf diese Risikofaktoren in beiden Zentren große Anstrengungen unternommen werden, um die Inzidenz so niedrig wie möglich zu halten.

4.2 Unterschiede im klinischen Standardprozedere

Obwohl das klinische Standardprozedere bei ELBW-Frühgeborenen in beiden Neonatalzentren mehrheitlich übereinstimmte gab es in einigen wenigen Punkten Unterschiede, welche möglicherweise einen Einfluss auf die IVH-Inzidenz der behandelten Frühgeborenen haben könnten.

Ein Unterschied bestand bei der präpartalen maternalen Gabe von Betamethason zur Lungenreifeinduktion. In Ulm und in Leipzig wurde für alle vor der 34. SSW geborenen Kinder ein kompletter Zyklus Betamethason zur Lungenreifeinduktion angestrebt. Nach Einführung des Maßnahmenkatalogs in Ulm wurde zusätzlich bei der Entscheidung zur Sectio oder bei bevorstehender Spontangeburt, bei einem Gestationsalter kleiner als 28. SSW, 12 mg Betamethason verabreicht, wenn die letzte Gabe des Glucocorticoids länger als 96 Stunden zurücklag, die Lungenreife also seit mehr als 72 Stunden abgeschlossen war [106]. Wie bereits in der Einleitung ausführlich beschrieben wurde, lieferten verschiedene Untersuchungen uneinheitliche Ergebnisse zu der Frage, ob ein zusätzlicher Glucocorticoidbooster das Outcome der Frühgeborenen verbessern kann und die IVH-Inzidenz positiv beeinflusst, sodass es nach aktuellem Forschungsstand keine generelle Empfehlung für eine zusätzliche Steroidgabe nach Abschluss der Lungenreifeinduktion vor länger als 7 Tagen bei anhaltend drohender Frühgeburt [122, 123, 22, 101].

Weiterhin wurden bis zur Einführung des Maßnahmenkatalogs in Ulm alle intubierten ELBW-Frühgeborene prophylaktisch mit Indometacin therapiert, während in Leipzig diese prophylaktische Gabe im gesamten, für die vorliegende Arbeit betrachteten Zeitraum nicht durchgeführt wurde. Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass das langfristige neuromotorische Outcome von frühgeborenen Mädchen durch eine prophylaktische Indometacintherapie nicht verbessert werden konnte [107, 48, 47, 84]. Daher wird auch die

standardmäßige Gabe des Cyclooxygenasehemmer zur IVH-Prophylaxe in Perinatalzentren nicht empfohlen [8].

Ein weiterer Unterschied stellt die in Leipzig bei allen ELBW-Frühgeborenen durchgeführte N-Acetylcysteingabe dar. Dieses wurde postpartal für die Dauer der maschinellen Beatmung zur Sekretolyse verabreicht, während in Ulm keine Therapie mit NAC stattfand. Diese Tatsache könnte sich möglicherweise über eine Stabilisierung der Hirnperfusion und eine Senkung des VEGF-Spiegels [59] positiv auf die IVH-Inzidenz in Leipzig ausgewirkt haben.

4.3 Limitationen der Arbeit

Die vorliegende Arbeit weist Limitationen in der Durchführung der Datenerhebung und der daraus abzuleitenden Vergleichbarkeit dieser Daten auf. Die in Leipzig erfolgte retrospektive Datenerhebung verließ sich auf die klinische Dokumentation der behandelnden Ärzte. Es besteht die Möglichkeit, dass Fehldokumentation und fehlende Werte das Ergebnis der vorliegenden Arbeit beeinflussten. Ein prospektives randomisiertes Vorgehen wäre zu favorisieren gewesen, war aber aufgrund ethischer Gesichtspunkte nicht durchführbar.

Obwohl mittels neonatologischer Basiskenngrößen die Gruppen auf ihre Homogenität überprüft wurden, ist der regional unterschiedliche Ursprung der Daten als limitierend einzustufen. Die in unterschiedlichen neonatologischen Zentren betreuten Frühgeborenen weisen aufgrund von zentrumsspezifischen Patientencharakteristika eine sich unterscheidende Risikostruktur auf. So besteht in einigen Perinatalzentren z.B. eine andere Disposition gegenüber potenziellen Krankheitsnoxen und es gibt Unterschiede in der vorausgegangen maternalen Behandlung, wie eine Arbeit der sächsischen Landesärztekammer zeigte [125].

Möglicherweise könnten die unterschiedliche Gruppengröße und der unterschiedliche Erfassungszeitraum eine weitere Limitation der Arbeit darstellen. Für Leipzig wurden 316 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1000g, die zwischen dem 01.01.2008 und dem 31.12.2014 im Perinatalzentrum der Universitätsklinik Leipzig geboren wurden erfasst, während in Ulm nur 166 ELBW-Frühgeborenen mit einem Geburtsdatum vom 01.01.2009 bis zum 30.07.2012 analysiert wurde. Der längere Zeitraum und die größere Fallzahl der Leipziger Datenerhebung könnten zu einem Ungleichgewicht gegenüber der

kleineren Ulmer Gruppe und damit zu einer Verzerrung der Ergebnisse dieser Arbeit geführt haben.

Eine weitere Limitation fand sich in der verwendeten Methode zur Identifikation einer IVH. Das Vorliegen einer Hirnblutung wurde mittels Schädelsonographie klassifiziert. Der Nachteil dieser Methode liegt in der Abhängigkeit der Befundinterpretation des durchführenden Untersuchers. Obwohl diese in beiden Zentren ausschließlich von erfahrenen Neonatologen durchgeführt wurde, ist es möglich, dass eine unterschiedliche Interpretation der Befunde zu einer Verzerrung der Ergebnisse beitrug. So zeigte eine Metaanalyse aus Australien und Neuseeland, dass es zwischen einzelnen neonatologischen Versorgungszentren Unterschiede in der Beurteilung sonographisch erhobener zerebraler Befunde gab. Pathologien in der weißen Substanz von Frühgeborenen wurden hier unterschiedlich beurteilt. Die Metaanalyse führte dies als eine mögliche Ursache für die sich regional unterscheidende Inzidenz der Krankheitsbilder PVL und IVH an [53]. Für eine optimale Vergleichbarkeit hätten alle Schädelsonographien von demselben erfahrenen Untersucher durchgeführt oder nachbefundet werden müssen. Auf Grund der großen Fallzahl und dem unterschiedlichen regionalen Ursprung der Daten war dies jedoch nicht realisierbar.

4.4 Ausblick

Im Anschluss an die Auswertung der Datenanalyse wurden die Ergebnisse dieser den Mitarbeitern der Neonatologie in Leipzig vorgestellt. In einer sich anschließenden Diskussion wurde gemeinsam besprochen, dass in Zukunft gezielte Anstrengungen unternommen werden sollen, um die einzelnen aufgezeigten Verbesserungsmöglichkeiten in den klinischen Alltag zu integrieren. So soll in Zukunft die Temperatur im neonatologischen Erstversorgungsraum im Kreißsaal 30°C nicht unterschreiten, um eine konsequente Hypothermieprophylaxe sicherzustellen. Die dafür notwendigen Veränderungen im Verhalten der Mitarbeiter bei der Erstversorgung wurden festgelegt. In diesem Zusammenhang wurde auch die Einführung einer monatlich stattfindenden IVH-Konferenz angeregt.

Obgleich es sich bei der IVH um ein in der Literatur häufig untersuchtes und diskutiertes Krankheitsbild handelt, gibt es weiterhin offene Fragen zu den Risikofaktoren und der Prävention dieses Ereignisses. Zahlreiche Studien untersuchten das Outcome nach Katecholamintherapie bei hypotensiven Frühgeborenen [11, 14, 38, 39, 44, 66, 69]. Trotzdem

ist weiterhin nicht abschließend geklärt, welchen Einfluss diese Therapie auf die Entstehung einer Hirnblutung hat. Insbesondere die Frage, ob Dobutamin oder Dopamin in dieser Situation zu bevorzugen ist, bleibt weiterhin offen [39]. Ob die Therapie mit Dopamin im Gegensatz zu Dobutamin, wie die Ergebnisse der vorliegenden Analyse vermuten lassen, tatsächlich einen Risikofaktor für die Entstehung einer IVH darstellt, muss in zukünftigen randomisierten Studien mit größeren Fallzahlen überprüft werden.

In Bezug auf die pränatale Steroidtherapie konnte die Frage, ob eine zusätzliche Betamethasongabe nach abgeschlossener Lungenreifeinduktionstherapie empfohlen werden sollte, in dieser Arbeit nicht abschließend beantwortet werden. Es sind weitere Langzeituntersuchungen anzustreben, um insbesondere die langfristigen Konsequenzen auf die neurologische und kardiometabolische Entwicklung der ehemaligen Frühgeborenen wissenschaftlich fundiert einschätzen zu können [131, 79].

Um die Ausdehnung einer IVH zu verhindern, wurde in Leipzig seit 2009 bei Frühgeborenen, bei denen in den ersten sieben Lebenstagen eine IVH entdeckt wurde, FFP und aFVII gegeben. Diese therapeutische Methode befindet sich aktuell noch in einem experimentellen Stadium. Studien konnten zeigen, dass die Gabe von aFVII bei Erwachsenen zu einer positiven Beeinflussung bei Hirnblutungen führen kann [75]. Für den Einsatz bei Frühgeborenen mit IVH ist eine randomisierte Untersuchung mit größerer Fallzahl von Nöten, um die durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit vermuteten positiven Effekte der Therapie mit aFVII zu bestätigen.

Nach stattgehabter schwerer IVH konzentrieren sich die therapeutischen Anstrengungen darauf, die toxischen Abbauprodukte des Bluts aus dem Ventrikel zu entfernen und damit einen dauerhaften Hydrozephalus zu verhindern. Das Verfahren DRIFT verbindet die posthämorrhagische Drainage des Bluts mit einer intraventrikulären Applikation von Fibrinolytika und einer Spülung des Ventrikelsystems [133]. Eine randomisierte Analyse zeigte keine Verbesserung in der Notwendigkeit einer permanenten Shuntimplantation und es traten gehäuft Nachblutungen auf, sodass die prospektive Studie vorzeitig beendet wurde. Das nach zwei Jahren untersuchte entwicklungsneurologische Outcome der mit DRIFT behandelten Frühgeborenen zeigte hingegen eine signifikante Verbesserung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Inzidenz von schweren neurologischen Einschränkungen und die Mortalität konnten durch diese Therapie langfristig reduziert werden [137, 135, 136]. Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde das Verfahren einer neuroendoskopischen Lavage (NELPHY) entwickelt. Mit dieser Methode der minimalinvasiven neu-

rochirurgischen Ventrikelspülung können Blutreste schneller und noch gründlicher entfernt werden. Gleichzeitig wird das Risiko für eine erneute Blutung mit dem Verzicht auf die Applikation von Fibrinolytika nicht erhöht. Die im Rahmen einer Studie mit diesem Verfahren behandelten 19 Frühgeborenen benötigten seltener eine Shuntimplantation als das historische Vergleichskollektiv [108]. Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurde seit 2015 bei einigen Leipziger Frühgeborenen nach stattgehabter IVH das Verfahren NEL-PHY angewendet. Diese Methode befindet sich aber aktuell noch in einem experimentellen Stadium [108] und es sind randomisierte prospektive Fall-Kontroll-Studien nötig, um die an kleinen Fallzahlen beobachteten positiven Effekte zu verifizieren.

5 Zusammenfassung

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

Titel: Intraventrikuläre Hirnblutungen bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000 Gramm: Ein Vergleich von Präventionsmaßnahmen und Risikofaktoren in zwei Perinatalzentren

eingereicht von: Clara Christin Cipowicz

angefertigt an: Universität Leipzig
Universitätsklinik für Kinder und Jugendmedizin Leipzig
Selbständige Abteilung für Neonatologie

betreut von: Prof. Dr. med. Ulrich H. Thome

August 2017

Während sich die Überlebenschancen sehr unreifer Frühgeborener in den letzten zwei Jahrzehnten stetig verbessert haben, blieb die Inzidenz der intraventrikulären Hämorrhagie (IVH) weitestgehend unverändert. Eine schwere IVH kann lebenslange Auswirkungen auf die neuropsychologische und motorische Entwicklung der ehemaligen Frühgeborenen haben. Daher stellt die IVH weiterhin eine gefürchtete Komplikation bei Frühgeborenen, insbesondere bei Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1000g, dar. Durch die noch unreifen zerebralen Gefäßstrukturen und die nicht vollständig funktionierende Autoregulation der Hirnperfusion entwickeln bis zu 1/3 dieser *extremely low birth weight* (ELBW) Neugeborenen in der Neonatalperiode eine Hirnblutung. Der Ursprung einer IVH liegt dabei mehrheitlich in der germinalen Matrix, einer reich vaskularisierten, subependymal gelegenen Keimschicht mit hoher metabolischer Aktivität.

Eine Studie des Perinatalzentrums in Ulm aus dem Jahre 2013 zeigte, dass die IVH-Inzidenz durch die konsequente Überwachung und Vermeidung einzelner, aus der Literatur bekannter geburtshilflicher und neonatologischer Risikofaktoren deutlich gesenkt werden konnte. Im Zusammenhang mit dieser Untersuchung wurde in Ulm ein umfangreicher Maßnahmenkatalog zur Verbesserung der Prävention der IVH erarbeitet. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Verbesserungsmöglichkeiten in den spezifischen Behandlungen-

maßnahmen zur Vermeidung von Hirnblutungen bei ELBW-Frühgeborenen für das Perinatalzentrum der Universitätsklinik Leipzig zu identifizieren und die in Ulm gewonnenen Erkenntnisse für dieses nutzbar zu machen.

Dafür wurde eine retrospektive Datenerhebung aller zwischen dem 01.01.2008 und dem 31.12.2014 in der Universitätsklinik Leipzig geborener ELBW-Frühgeborener durchgeführt. Insgesamt wurden von 316 ELBW-Frühgeborenen klinische Parameter, die aus der Literatur bekannte Risikofaktoren für die Entstehung einer IVH darstellen, erhoben. Die gleichen Parameter wurden an der Universitätsklinik in Ulm für alle im Ulmer Perinatalzentrum zwischen dem 01.01.2009 und dem 30.07.2012 geborenen ELBW-Frühgeborenen erhoben. Anschließend wurde ein Vergleich der in Leipzig erhobenen Daten mit dem freundlicherweise aus Ulm zur Verfügung gestellten Datensatz, der insgesamt 166 ELBW-Frühgeborenen umfasste, durchgeführt. In der statistischen Analyse wurde untersucht, ob sich die die Leipziger und Ulmer Daten in Bezug auf die Einhaltung der einzelnen in Ulm formulierten Behandlungsstandards, das Auftreten von aus der Literatur bekannten Risikofaktoren für IVH und die IVH-Inzidenz unterschieden.

Dabei ergab sich, dass in Leipzig eine postnatale Hypothermie und Hypokapnie häufiger auftrat als in Ulm. Weiterhin wurden postnatale Blähmanöver seltener angewendet als in der Vergleichsgruppe aus Ulm. Die Vorgabe einer langsamen postnatalen Volumengabe, die höchstens 15ml/kg innerhalb der ersten 30 Minuten betragen sollte, solange keine Hypovolämie- oder Hämorrhagiezeichen vorlagen, wurde in Ulm häufiger eingehalten. Im Gegensatz dazu erfolgte in Ulm im Vergleich zu Leipzig seltener eine prophylaktische Surfactantgabe im Kreißsaal innerhalb der ersten 30 Minuten nach Indikationsstellung und es wurde häufiger Bikarbonat verabreicht. Für die im Maßnahmenkatalog festgelegte abgeschlossene Lungenreife bei Geburt, die Vermeidung von Hypotension und die Bevorzugung der Sectio als Geburtsmodus konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Zentren festgestellt werden.

Weiterhin zeigte sich, dass die allgemeine IVH-Inzidenz in Ulm nach Einführung des Maßnahmenkatalogs 14,6% betrug, während in Leipzig im gleichen Zeitraum 28,4% der ELBW-Frühgeborenen eine IVH entwickelten. Dieser Unterschied zwischen den beiden Zentren war in der statistischen Testung signifikant ($p=0,011$). Für die alleinige Testung der schweren IVH, wovon in Leipzig im oben beschriebenen Zeitraum 6,1% und in Ulm 4,5% der ELBW-Frühgeborenen betroffen waren, konnte jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,686$). Studien mit größeren Fallzahlen, die die IVH-Inzidenz bei ELBW-Frühgeborenen untersuchten, gaben eine allgemeine Hirnblutungsrate zwischen 25% und 35% an, während für die schwere IVH Angaben zwischen 3,4%

und 23% gefunden wurden. Damit liegt die allgemeine IVH-Inzidenz in Ulm (14,6%) und Leipzig (28,4%) im unteren bis mittleren Bereich der Angaben aus vergleichbaren Untersuchungen. Besonders die schwere IVH trat in Leipzig (6,1%) und Ulm (4,5%) vergleichsweise seltener auf als in anderen Studien.

Die Berücksichtigung der Verteilung der einzelnen Punkte des Ulmer Maßnahmenkatalogs könnte möglicherweise das klinische Management zur IVH-Prävention in Leipzig weiter optimieren. Hierfür wurden die folgenden Hypothesen aufgestellt:

In Leipzig könnte in Zukunft....

- ... vermehrte Anstrengung zur Vermeidung von postnataler Hypokapnie unternommen werden.
- ... die Indikation zum postnatalen Blähmanöver bei spontan atmenden Frühgeborenen großzügiger gestellt werden.
- ... noch konsequenter auf einen ausreichenden und ununterbrochenen postnatalen Wärmeschutz zur Prävention von Hypothermie geachtet werden.
- ... auf eine langsame postnatale Volumenapplikation vermehrt geachtet werden.

Die beschriebenen Ergebnisse dieser Arbeit ermöglichen der Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik Leipzig in Zukunft gezielte Verbesserungen in Ihren Anstrengungen zur Prävention von Hirnblutungen bei ELBW-Frühgeborenen zu unternehmen.

Anhang

Literatur

1. Adams-Chapman I, Hansen NI, Stoll BJ et al (2008) Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with posthemorrhagic hydrocephalus requiring shunt insertion. *Pediatrics* 121(5): 77. doi: 10.1542/peds.2007-0423
2. Allen MC, Cristofalo EA, Kim C (2011) Outcomes of preterm infants: morbidity replaces mortality. *Clinics in perinatology* 38(3): 441–454. doi: 10.1016/j.clp.2011.06.011
3. Ambalavanan N, Carlo WA, Wrage LA et al (2015) PaCO₂ in surfactant, positive pressure, and oxygenation randomised trial (SUPPORT). *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 100(2): 9. doi: 10.1136/archdischild-2014-306802
4. Aranda JV, Thomas R (2006) Systematic review: intravenous Ibuprofen in preterm newborns. *Seminars in perinatology* 30(3): 114–120. doi: 10.1053/j.sem-peri.2006.04.003
5. Baer VL, Lambert DK, Henry E et al (2011) Among very-low-birth-weight neonates is red blood cell transfusion an independent risk factor for subsequently developing a severe intraventricular hemorrhage? *Transfusion* 51(6): 1170–1178. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02980.x
6. Baer VL, Lambert DK, Henry E et al (2011) Red blood cell transfusion of preterm neonates with a Grade 1 intraventricular hemorrhage is associated with extension to a Grade 3 or 4 hemorrhage. *Transfusion* 51(9): 1933–1939. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03081.x
7. Bajwa NM, Berner M, Worley S et al (2011) Population based age stratified morbidities of premature infants in Switzerland. *Swiss medical weekly* 141: w13212. doi: 10.4414/sm.w.2011.13212
8. Ballabh P (2014) Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. *Clinics in perinatology* 41(1): 47–67. doi: 10.1016/j.clp.2013.09.007
9. Ballabh P, Braun A, Nedergaard M (2004) Anatomic analysis of blood vessels in germinal matrix, cerebral cortex, and white matter in developing infants. *Pediatric research* 56(1): 117–124. doi: 10.1203/01.PDR.0000130472.30874.FF
10. Ballabh P, Xu H, Hu F et al (2007) Angiogenic inhibition reduces germinal matrix hemorrhage. *Nature medicine* 13(4): 477–485. doi: 10.1038/nm1558
11. Baserga MC, Bertolotto C, Sola A (2005) Different Doses of Dopamine Have Heterogeneous Effects on Cerebral Hemodynamics and Dopamine Receptors in Young Rabbits as Measured with Near Infrared Spectroscopy. *Biol Neonate* 87(4): 229–235. doi: 10.1159/000083372
12. Bassan H, Feldman HA, Limperopoulos C et al (2006) Periventricular hemorrhagic infarction: risk factors and neonatal outcome. *Pediatric neurology* 35(2): 85–92. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2006.03.005
13. Basu SK, Chickajajur V, Lopez V et al (2012) Immediate clinical outcomes in preterm neonates receiving antenatal magnesium for neuroprotection. *Journal of perinatal medicine* 40(2): 185–189. doi: 10.1515/JPM.2011.094
14. Batton B, Zhu X, Fanaroff J et al (2009) Blood pressure, anti-hypotensive therapy, and neurodevelopment in extremely preterm infants. *The Journal of pediatrics* 154(3): 351. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.09.017
15. Bennet L, Davidson JO, Koome M et al (2012) Glucocorticoids and preterm hypoxic-ischemic brain injury: the good and the bad. *Journal of pregnancy* 2012: 751694. doi: 10.1155/2012/751694

16. Benson JW, Drayton MR, Hayward C et al (1986) Multicentre trial of ethamsylate for prevention of periventricular haemorrhage in very low birthweight infants. *Lancet* (London, England) 2(8519): 1297–1300
17. Blickstein I, Reichman B, Lusky A et al (2006) Plurality-dependent risk of severe intraventricular hemorrhage among very low birth weight infants and antepartum corticosteroid treatment. *American journal of obstetrics and gynecology* 194(5): 1329–1333. doi: 10.1016/j.ajog.2005.11.046
18. Bolat F, Kılıç SÇ, Oflaz MB et al (2012) The prevalence and outcomes of thrombocytopenia in a neonatal intensive care unit: a three-year report. *Pediatric hematology and oncology* 29(8): 710–720. doi: 10.3109/08880018.2012.725454
19. Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M et al (2014) Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics* 133(1): 55–62. doi: 10.1542/peds.2013-0372
20. Braun A, Xu H, Hu F et al (2007) Paucity of pericytes in germinal matrix vasculature of premature infants. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27(44): 12012–12024. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3281-07.2007
21. Brion LP, Bell EF, Raghuvver TS (2003) Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews*(4): CD003665. doi: 10.1002/14651858.CD003665
22. Brookfield KF, El-Sayed YY, Chao L et al (2015) Antenatal corticosteroids for preterm premature rupture of membranes: single or repeat course? *American journal of perinatology* 32(6): 537–544. doi: 10.1055/s-0034-1396690
23. Brouwer A, Groenendaal F, van Haastert I-L et al (2008) Neurodevelopmental outcome of preterm infants with severe intraventricular hemorrhage and therapy for post-hemorrhagic ventricular dilatation. *The Journal of pediatrics* 152(5): 648–654. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.10.005
24. Carteaux P, Cohen H, Check J et al (2003) Evaluation and development of potentially better practices for the prevention of brain hemorrhage and ischemic brain injury in very low birth weight infants. *Pediatrics* 111(4 Pt 2): 96
25. Chawla S, Bapat R, Pappas A et al (2013) Neurodevelopmental outcome of extremely premature infants exposed to incomplete, no or complete antenatal steroids. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 26(15): 1542–1547. doi: 10.3109/14767058.2013.791273
26. Christensen RD, Baer VL, Del Vecchio A et al (2013) Unique risks of red blood cell transfusions in very-low-birth-weight neonates: associations between early transfusion and intraventricular hemorrhage and between late transfusion and necrotizing enterocolitis. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 26 Suppl 2: 60–63. doi: 10.3109/14767058.2013.830495
27. Christensen RD, Baer VL, Lambert DK et al (2014) Association, among very-low-birthweight neonates, between red blood cell transfusions in the week after birth and severe intraventricular hemorrhage. *Transfusion* 54(1): 104–108. doi: 10.1111/trf.12234
28. Committee on Obstetric Practice (2012) Timing of Umbilical Cord Clamping After Birth
29. Cooke RW, Morgan ME (1984) Prophylactic ethamsylate for periventricular haemorrhage. *Archives of disease in childhood* 59(1): 82–83

30. Cools F, Offringa M, Askie LM (2009) Elective high-frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Review*: 7–9. doi: 10.1002/14651858.CD000104.pub3
31. Coyle MG, Oh W, Petersson KH et al (1995) Effects of indomethacin on brain blood flow, cerebral metabolism, and sagittal sinus prostanooids after hypoxia. *The American journal of physiology* 269(4 Pt 2): 9
32. Coyle MG, Oh W, Stonestreet BS (1993) Effects of indomethacin on brain blood flow and cerebral metabolism in hypoxic newborn piglets. *The American journal of physiology* 264(1 Pt 2): 9
33. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P et al (2011) Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *The Cochrane database of systematic reviews*(6): CD003935. doi: 10.1002/14651858.CD003935.pub3
34. Crowther CA, McKinlay CJD, Middleton P et al (2015) Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *The Cochrane database of systematic reviews*(7): CD003935. doi: 10.1002/14651858.CD003935.pub4
35. Dani C, Bertini G, Pezzati M et al (2005) Prophylactic ibuprofen for the prevention of intraventricular hemorrhage among preterm infants: a multicenter, randomized study. *Pediatrics* 115(6): 1529–1535. doi: 10.1542/peds.2004-1178
36. Dani C, Poggi C, Ceciarini F et al (2009) Coagulopathy screening and early plasma treatment for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Transfusion* 49(12): 2637–2644. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02328.x
37. Deguchi K, Oguchi K, Takashima S (1997) Characteristic neuropathology of leukomalacia in extremely low birth weight infants. *Pediatric neurology* 16(4): 296–300
38. Dempsey EM, Al Hazzani F, Barrington KJ (2009) Permissive hypotension in the extremely low birthweight infant with signs of good perfusion. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 94(4): 4. doi: 10.1136/adc.2007.124263
39. Dempsey EM, Barrington KJ (2007) Treating hypotension in the preterm infant: when and with what: a critical and systematic review. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 27(8): 469–478. doi: 10.1038/sj.jp.7211774
40. dos Santos, Amelia M N, Guinsburg R, Procianoy RS et al (2010) Variability on red blood cell transfusion practices among Brazilian neonatal intensive care units. *Transfusion* 50(1): 150–159. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02373.x
41. Duppre P, Sauer H, Giannopoulou EZ et al (2015) Cellular and humoral coagulation profiles and occurrence of IVH in VLBW and ELBW infants. *Early human development* 91(12): 695–700. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2015.09.008
42. Ehrhardt H, Zimmer K-P (2013) Prävention am Beginn des Lebens: Hirnblutung bei kleinen Frühgeborenen. *Deutsches Arzteblatt international* 110(29-30): 487–488. doi: 10.3238/arztebl.2013.0487
43. Erickson SJ, Grauaug A, Gurrin L et al (2002) Hypocarbica in the ventilated preterm infant and its effect on intraventricular haemorrhage and bronchopulmonary dysplasia. *Journal of paediatrics and child health* 38(6): 560–562
44. Fanaroff AA, Fanaroff JM (2006) Short- and long-term consequences of hypotension in ELBW infants. *Seminars in perinatology* 30(3): 151–155. doi: 10.1053/j.semperi.2006.04.006
45. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL et al (2007) Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *American journal of obstetrics and gynecology* 196(2): 147.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2006.09.014

46. Fish WH, Cohen M, Franzek D et al (1990) Effect of intramuscular vitamin E on mortality and intracranial hemorrhage in neonates of 1000 grams or less. *Pediatrics* 85(4): 578–584
47. Fowlie PW, Davis PG (2003) Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 88(6): 6
48. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W (2010) Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews*(7): CD000174. doi: 10.1002/14651858.CD000174.pub2
49. (2014) Frühgeborene an der Grenze zur Lebensfähigkeit. AWMF Leitlinie
50. Ghavam S, Batra D, Mercer J et al (2014) Effects of placental transfusion in extremely low birthweight infants: meta-analysis of long- and short-term outcomes. *Transfusion* 54(4): 1192–1198
51. Grant EG, Schellinger D, Smith Y et al (1986) Periventricular leukomalacia in combination with intraventricular hemorrhage: sonographic features and sequelae. *AJNR. American journal of neuroradiology* 7(3): 443–447
52. Haram K, Mortensen JH, Magann EF et al (2016) Antenatal corticosteroid treatment: Factors other than lung maturation. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*: 1–13. doi: 10.1080/14767058.2016.1219716
53. Harris DL, Bloomfield FH, Teele RL et al (2006) Variable interpretation of ultrasonograms may contribute to variation in the reported incidence of white matter damage between newborn intensive care units in New Zealand. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 91(1): 6. doi: 10.1136/adc.2005.079806
54. Hill A (1993) The predictive significance of clinical measures of brain injury in the newborn. *Clinical and investigative medicine. Medecine clinique et experimentale* 16(2): 141–148
55. Hosono S, Mugishima H, Fujita H et al (2009) Blood pressure and urine output during the first 120 h of life in infants born at less than 29 weeks' gestation related to umbilical cord milking. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 94(5): 31. doi: 10.1136/adc.2008.142935
56. Isayama T, Iwami H, McDonald S et al (2016) Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 316(6): 611–624. doi: 10.1001/jama.2016.10708
57. Jaeger, Grüssner, Omwandho, Klein, Tinneberg, Klingmüller (2004) Schädelsonographisches Neugeborenenscreening. Eine retrospektive 10-Jahresstudie an 11 887 Neugeborenen. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr N* 176(06): 852–858. doi: 10.1055/s-2004-813152
58. Jain NJ, Kruse LK, Demissie K et al (2009) Impact of mode of delivery on neonatal complications: trends between 1997 and 2005. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 22(6): 491–500. doi: 10.1080/14767050902769982
59. Jenkins DD, Wiest DB, Mulvihill DM et al (2016) Fetal and Neonatal Effects of N-Acetylcysteine When Used for Neuroprotection in Maternal Chorioamnionitis. *The Journal of pediatrics* 168: 67. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.09.076
60. Kaempf JW, Porreco R, Molina R et al (1990) Antenatal phenobarbital for the prevention of periventricular and intraventricular hemorrhage: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multihospital trial. *The Journal of pediatrics* 117(6): 933–938

61. Kaiser JR, Gauss CH, Williams DK (2005) The effects of hypercapnia on cerebral autoregulation in ventilated very low birth weight infants. *Pediatric research* 58(5): 931–935. doi: 10.1203/01.pdr.0000182180.80645.0c
62. Kennedy KA, Cotten CM, Watterberg KL et al (2016) Prevention and management of bronchopulmonary dysplasia: Lessons learned from the neonatal research network. *Seminars in perinatology* 40(6): 348–355. doi: 10.1053/j.sem-peri.2016.05.010
63. Kluckow M, Jeffery M, Gill A et al (2014) A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 99(2): F99–F104. doi: 10.1136/archdischild-2013-304695
64. Knuckey NW, Palm D, Primiano M et al (1995) N-acetylcysteine enhances hippocampal neuronal survival after transient forebrain ischemia in rats. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 26(2): 305
65. Kribs A, Vierzig A, Hunseler C et al (2008) Early surfactant in spontaneously breathing with nCPAP in ELBW infants--a single centre four year experience. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 97(3): 293–298. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00617.x
66. Kuint J, Barak M, Morag I et al (2009) Early treated hypotension and outcome in very low birth weight infants. *Neonatology* 95(4): 311–316. doi: 10.1159/000180113
67. Kuperman AA, Brenner B, Kenet G (2015) Intraventricular haemorrhage in preterm infants - Can we improve outcome by addressing coagulation? *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 28 Suppl 1: 2265–2267. doi: 10.3109/14767058.2013.796165
68. Liggins H (1972) A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants, by G. C. Liggins, MB, PhD, FRCOG, and R. N. Howie, MB, MRACP, *Pediatrics*, 1972;50:515-525. *Pediatrics* 102(1 Pt 2): 250–251
69. Lightburn MH, Gauss CH, Williams DK et al (2013) Observational study of cerebral hemodynamics during dopamine treatment in hypotensive ELBW infants on the first day of life. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 33(9): 698–702. doi: 10.1038/jp.2013.44
70. Lista G, Caviglioli F, Castoldi F et al (2016) Sustained inflation: Prophylactic or rescue maneuver? *Seminars in fetal & neonatal medicine* 21(3): 135–138. doi: 10.1016/j.siny.2016.02.006
71. Lista G, La Verde PA, Castoldi F (2016) Sustained Inflation and Its Role in the Delivery Room Management of Preterm Infants. *Neonatology* 109(4): 366–368. doi: 10.1159/000444899
72. Lupton BA, Hill A, Whitfield MF et al (1988) Reduced platelet count as a risk factor for intraventricular hemorrhage. *American journal of diseases of children* (1960) 142(11): 1222–1224
73. Luque MJ, Tapia JL, Villarroel L et al (2014) A risk prediction model for severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants and the effect of prophylactic indomethacin. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 34(1): 43–48. doi: 10.1038/jp.2013.127
74. Luu TM, Ment LR, Schneider KC et al (2009) Lasting effects of preterm birth and neonatal brain hemorrhage at 12 years of age. *Pediatrics* 123(3): 1037–1044. doi: 10.1542/peds.2008-1162
75. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K et al (2005) Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *The New England journal of medicine* 352(8): 777–785. doi: 10.1056/NEJMoa042991

76. McCall EM, Alderdice F, Halliday HL et al (2010) Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birthweight infants. The Cochrane database of systematic reviews(3): CD004210. doi: 10.1002/14651858.CD004210.pub4
77. McCrea HJ, Ment LR (2008) The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clinics in perinatology* 35(4): 777. doi: 10.1016/j.clp.2008.07.014
78. McKinlay CJD, Crowther CA, Middleton P et al (2012) Repeat antenatal glucocorticoids for women at risk of preterm birth: a Cochrane Systematic Review. *American journal of obstetrics and gynecology* 206(3): 187–194. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.042
79. McKinlay CJD, Dalziel SR, Harding JE (2015) Antenatal glucocorticoids: where are we after forty years? *Journal of developmental origins of health and disease* 6(2): 127–142. doi: 10.1017/S2040174414000579
80. McLendon D, Check J, Carteaux P et al (2003) Implementation of potentially better practices for the prevention of brain hemorrhage and ischemic brain injury in very low birth weight infants. *Pediatrics* 111(4 Pt 2): 503
81. Menget A, Mougey C, Thiriez G et al (2013) Advantage of delayed umbilical cord clamping in the newborn infant (Interet du clampage retarde du cordon ombilical chez le nouveau-ne). *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie* 20(9): 1022–1027. doi: 10.1016/j.arcped.2013.06.016
82. Ment LR, Bada HS, Barnes P et al (2002) Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 58(12): 1726–1738
83. Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA et al (1994) Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial. *Pediatrics* 93(4): 543–550
84. Ment LR, Vohr B, Allan W et al (2000) Outcome of children in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatrics* 105(3 Pt 1): 485–491
85. Ment LR, Vohr BR, Makuch RW et al (2004) Prevention of intraventricular hemorrhage by indomethacin in male preterm infants. *The Journal of pediatrics* 145(6): 832–834. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.07.035
86. Merrill JD, Piccuch RE, Fell SC et al (1998) A new pattern of cerebellar hemorrhages in preterm infants. *Pediatrics* 102(6): E62
87. Mirza H, Oh W, Laptook A et al (2013) Indomethacin prophylaxis to prevent intraventricular hemorrhage: association between incidence and timing of drug administration. *The Journal of pediatrics* 163(3): 706. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.02.030
88. Mitani M, Matsuda Y, Shimada E (2011) Short- and long-term outcomes in babies born after antenatal magnesium treatment. *The journal of obstetrics and gynaecology research* 37(11): 1609–1614. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01583.x
89. Mittendorf R, Covert R, Boman J et al (1997) Is tocolytic magnesium sulphate associated with increased total paediatric mortality? *Lancet* (London, England) 350(9090): 1517–1518
90. Munro MJ, Walker AM, Barfield CP (2004) Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow. *Pediatrics* 114(6): 1591–1596. doi: 10.1542/peds.2004-1073
91. Murphy BP, Inder TE, Rooks V et al (2002) Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 87(1): 41
92. Obladen M, Metze B, Henrich W et al (2008) Interdisciplinary surveillance of intraventricular haemorrhage associated conditions in infants <1000 g. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992) 97(6): 731–737. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00812.x

93. Ohlsson A, Roberts RS, Schmidt B et al (2005) Male/female differences in indomethacin effects in preterm infants. *The Journal of pediatrics* 147(6): 860–862. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.07.032
94. Papile LA, Burstein J, Burstein R et al (1978) Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *The Journal of pediatrics* 92(4): 529–534
95. Patra K, Wilson-Costello D, Taylor HG et al (2006) Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. *The Journal of pediatrics* 149(2): 169–173. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.04.002
96. Peltoniemi OM, Kari MA, Tammela O et al (2007) Randomized trial of a single repeat dose of prenatal betamethasone treatment in imminent preterm birth. *Pediatrics* 119(2): 290–298. doi: 10.1542/peds.2006-1549
97. Petrova A, Mehta R (2012) Magnesium sulfate tocolysis and intraventricular hemorrhage in very preterm infants. *Indian journal of pediatrics* 79(1): 43–47. doi: 10.1007/s12098-011-0440-y
98. Plummer CP (2012) Evaluation of maternal and neonatal outcomes after maintenance tocolysis. A retrospective study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 38(1): 198–202. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01675.x
99. Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L et al (2012) Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes
100. Reubsaet P, Brouwer AJ, van Haastert IC et al (2017) The Impact of Low-Grade Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage on Neurodevelopmental Outcome of Very Preterm Infants. *Neonatology* 112(3): 203–210. doi: 10.1159/000472246
101. Roberts D, Brown J, Medley N et al (2017) Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *The Cochrane database of systematic reviews* 3: CD004454. doi: 10.1002/14651858.CD004454.pub3
102. Roberts D, Dalziel S (2006) Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *The Cochrane database of systematic reviews*(3): CD004454. doi: 10.1002/14651858.CD004454.pub2
103. Roland EH, Hill A (1995) Clinical aspects of perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Seminars in pediatric neurology* 2(1): 57–71
104. Roos C, Spaanderman MEA, Schuit E et al (2013) Effect of maintenance tocolysis with nifedipine in threatened preterm labor on perinatal outcomes: a randomized controlled trial. *JAMA* 309(1): 41–47. doi: 10.1001/jama.2012.153817
105. Schleussner E (2013) Drohende Frühgeburt: Prävention, Diagnostik und Therapie. *Deutsches Arzteblatt international* 110(13): 227. doi: 10.3238/arztebl.2013.0227
106. Schmid MB, Reister F, Mayer B et al (2013) Prospektive Überwachung von Risikofaktoren reduziert Hirnblutungsrate bei Frühgeborenen. *Deutsches Arzteblatt international* 110(29-30): 489–496. doi: 10.3238/arztebl.2013.0489
107. Schmidt B, Davis P, Moddemann D et al (2001) Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *The New England journal of medicine* 344(26): 1966–1972. doi: 10.1056/NEJM200106283442602
108. Schulz M, Buhrer C, Pohl-Schickinger A et al (2014) Neuroendoscopic lavage for the treatment of intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in neonates. *Journal of neurosurgery. Pediatrics* 13(6): 626–635. doi: 10.3171/2014.2.PEDS13397
109. Shankaran S, Cepeda EE, Ilagan N et al (1986) Antenatal phenobarbital for the prevention of neonatal intracerebral hemorrhage. *American journal of obstetrics and gynecology* 154(1): 53–57
110. Sherlock RL, Anderson PJ, Doyle LW (2005) Neurodevelopmental sequelae of intraventricular haemorrhage at 8 years of age in a regional cohort of ELBW/very

- preterm infants. *Early human development* 81(11): 909–916. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2005.07.007
111. Soghier LM, Brion LP (2006) Cysteine, cystine or N-acetylcysteine supplementation in parenterally fed neonates. *The Cochrane database of systematic reviews*(4): CD004869. doi: 10.1002/14651858.CD004869.pub2
 112. Soll R, Ozek E (2010) Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews*(1): CD001079. doi: 10.1002/14651858.CD001079.pub2
 113. Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V et al (2008) European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *Zhonghua er ke za zhi = Chinese journal of pediatrics* 46(1): 30–34
 114. Synnes AR, Macnab YC, Qiu Z et al (2006) Neonatal intensive care unit characteristics affect the incidence of severe intraventricular hemorrhage. *Medical care* 44(8): 754–759. doi: 10.1097/01.mlr.0000218780.16064.df
 115. Thorp JA, Ferrette-Smith D, Gaston LA et al (1995) Combined antenatal vitamin K and phenobarbital therapy for preventing intracranial hemorrhage in newborns less than 34 weeks' gestation. *Obstetrics and gynecology* 86(1): 1–8. doi: 10.1016/0029-7844(95)00091-5
 116. Thorp JA, Parriott J, Ferrette-Smith D et al (1994) Antepartum vitamin K and phenobarbital for preventing intraventricular hemorrhage in the premature newborn: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Obstetrics and gynecology* 83(1): 70–76
 117. Tran TTH, Veldman A, Malhotra A (2012) Does risk-based coagulation screening predict intraventricular haemorrhage in extreme premature infants? *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis* 23(6): 532–536. doi: 10.1097/MBC.0b013e3283551145
 118. van Overmeire B, Allegaert K, Casaer A et al (2004) Prophylactic ibuprofen in premature infants: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 364(9449): 1945–1949. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17477-1
 119. van Vonderen JJ, Hooper SB, Hummler HD et al (2014) Effects of a sustained inflation in preterm infants at birth. *The Journal of pediatrics* 165(5): 903–8.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.06.007
 120. Veldman A, Josef J, Fischer D et al (2006) A prospective pilot study of prophylactic treatment of preterm neonates with recombinant activated factor VII during the first 72 hours of life. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 7(1): 34–39
 121. Vergesslich K (1987) Der Einsatzbereich der Sonographie in der Neonatologie. *Ultraschall in Med* 8(01): 14–26. doi: 10.1055/s-2007-1011652
 122. Vermillion ST, Bland ML, Soper DE (2001) Effectiveness of a rescue dose of antenatal betamethasone after an initial single course. *American journal of obstetrics and gynecology* 185(5): 1086–1089. doi: 10.1067/mob.2001.117633
 123. Vermillion ST, Soper DE, Newman RB (2001) Is betamethasone effective longer than 7 days after treatment? *Obstetrics and gynecology* 97(4): 491–493
 124. Vinukonda G, Dummula K, Malik S et al (2010) Effect of prenatal glucocorticoids on cerebral vasculature of the developing brain. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 41(8): 1766–1773. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.588400
 125. Vogtmann C, Koch R, Gmyrek D et al (2012) Risk-adjusted intraventricular hemorrhage rates in very premature infants: towards quality assurance between neonatal units. *Deutsches Arzteblatt international* 109(31-32): 527–533. doi: 10.3238/arztebl.2012.0527

126. Vogtmann E-G (2006) Festschrift zum 15 jährigen Jubiläum der Perinatal- und Neonatalerhebung in Sachsen: 10
127. Volpe JJ (1997) Brain injury in the premature infant--from pathogenesis to prevention. *Brain & development* 19(8): 519–534
128. Volpe JJ (2009) Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *The Lancet. Neurology* 8(1): 110–124. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70294-1
129. Waitz M, Nusser S, Schmid MB et al (2016) Risk Factors Associated with Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants with ≤ 28 Weeks Gestational Age (Risikofaktoren assoziiert mit intraventrikulärer Hirnblutung bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter ≤ 28 Schwangerschaftswochen). *Klinische Padiatrie* 228(5): 245–250. doi: 10.1055/s-0042-111689
130. Walsh MC, Yao Q, Gettner P et al (2004) Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics* 114(5): 1305–1311. doi: 10.1542/peds.2004-0204
131. Wapner R, Jobe AH (2011) Controversy: antenatal steroids. *Clinics in perinatology* 38(3): 529–545. doi: 10.1016/j.clp.2011.06.013
132. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA et al (2006) Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *American journal of obstetrics and gynecology* 195(3): 633–642. doi: 10.1016/j.ajog.2006.03.087
133. Watkins AM, West CR, Cooke RW (1989) Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischaemia in very low birthweight infants. *Early human development* 19(2): 103–110
134. Whitelaw A (2001) Intraventricular haemorrhage and posthaemorrhagic hydrocephalus: pathogenesis, prevention and future interventions. *Seminars in neonatology* : SN 6(2): 135–146. doi: 10.1053/siny.2001.0047
135. Whitelaw A, Evans D, Carter M et al (2007) Randomized clinical trial of prevention of hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in preterm infants: brain-washing versus tapping fluid. *Pediatrics* 119(5): 8. doi: 10.1542/peds.2006-2841
136. Whitelaw A, Jary S, Kmita G et al (2010) Randomized trial of drainage, irrigation and fibrinolytic therapy for premature infants with posthemorrhagic ventricular dilatation: developmental outcome at 2 years. *Pediatrics* 125(4): 8. doi: 10.1542/peds.2009-1960
137. Whitelaw A, Pople I, Cherian S et al (2003) Phase 1 trial of prevention of hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in newborn infants by drainage, irrigation, and fibrinolytic therapy. *Pediatrics* 111(4 Pt 1): 759–765
138. Wong D, Abdel-Latif M, Kent A (2014) Antenatal steroid exposure and outcomes of very premature infants: a regional cohort study. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 99(1): 20. doi: 10.1136/archdischild-2013-304705
139. Zephyrin LC, Hong KN, Wapner RJ et al (2013) Gestational age-specific risks vs benefits of multicourse antenatal corticosteroids for preterm labor. *American journal of obstetrics and gynecology* 209(4): 330.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2013.06.009

Selbstständigkeitserklärung

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

.....

Datum

.....

Unterschrift

Lebenslauf

Clara Cipowicz, geb. 27.11.1990, Erfurt

Schulische Ausbildung

2001–2009	Friedrich-Schiller-Gymnasium in Weimar
1997–2001	Park-Grundschule-Ehringsdorf in Weimar

Akademische Laufbahn

06.2017	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2016-2017	Studium der Humanmedizin an der Charité Berlin
2010–2016	Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig
10.2015	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
09.2012	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Ulrich H. Thome für das Überlassen des interessanten Themas und ganz besonders für die freundliche und geduldige Betreuung, die permanente Unterstützung und Hilfestellung bei der Datenerhebung, der statistischen Auswertung und dem Erstellen dieser Arbeit.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei den Mitarbeitern der neonatologischen Abteilung der Universitätsklinik Leipzig, die mir während einer zweiwöchigen Hospitation einen Einblick in den Alltag der Intensivstation gewährten und meine Fragen jederzeit freundlich und umfassend beantworteten.

Ein besonderer Dank gilt Dr. med. Manuel B. Schmid für die freundliche Erlaubnis zur Verwendung der Ulmer Daten, die Bereitschaft für dieses Projekt zwischen der Universitätsklinik Leipzig und der Universitätsklinik in Ulm und für seine hilfreichen Anmerkungen. Außerdem möchte ich mich bei Frau Andrea Späth sowohl für die Einweisung in die in Ulm erfolgte Datenerhebung, als auch für den regen Austausch während der Datenerhebung bedanken.

Weiterhin danke ich PD Dr. med. habil. Christoph Engel für die statistische Beratung.